

Medizinische Fakultät  
der  
Universität Duisburg-Essen

Aus dem Zentrum für Innere Medizin  
Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie

**Gibt es zyklusabhängige Schwankungen der  
viszeralen Nozizeption?  
Tierexperimentelle Untersuchungen**

INAUGURAL-DISSERTATION  
zur  
Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
durch die Medizinische Fakultät  
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von  
Lars Peter Bechmann  
aus Hagen

2005

Dekan:	Univ.-Prof. Dr. med. K.-H. Jöckel
1. Gutachter:	Priv.-Doz. Dr. rer. nat. R. R. Diehl
2. Gutachter:	Prof. Dr. med. G. Holtmann

Tag der mündlichen Prüfung: 19. Mai 2005

**Publikation:**

Juergen M. Gschossmann, Birgit Adam, Tobias Liebrechts, Jan Best, Lars P Bechmann, Gero Hilken, Rainer Callies, Lydia Buenger, Guido Gerken, Gerald Holtmann (2002):

Influence of the Sexual Hormones on the Postinflammatory Sensory Function in Female Rats.

Gastroenterology Suppl. 122 (4), W892

## **Inhaltsverzeichnis:**

<b>Inhaltsverzeichnis:</b> .....	<b>4</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>6</b>
1.1 Einführung.....	6
1.2 Definitionen und Epidemiologie .....	8
1.3 Klinische Symptomatik.....	8
1.4 Pathophysiologie .....	10
1.5 Tierexperimentelle Versuchsansätze .....	11
1.6 Allgemeines Ziel der Arbeit.....	13
1.7 Der Arbeit zugrunde liegende Hypothesen: .....	13
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>14</b>
2.1 Tiere und Haltung .....	14
2.2 Verlaufsprotokoll.....	14
2.3 Implantation der Elektroden.....	15
2.4 Kolorektale Distensionen.....	16
2.5 Bestimmung der Zyklusphasen.....	18
2.6 Bestimmung der Serumhormonspiegel .....	19
2.7 Datenerfassung und Datenanalyse .....	20
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>21</b>
3.1 Bestimmung der Wahrnehmungsschwellen .....	21
3.2 Bestimmung der Zyklusphasen.....	23
3.3 Auswertung der EMG-Aufzeichnungen.....	28
3.3.1 Effekt Progesteron dominierender Zyklusphasen auf die kolorektale Distension .....	29
3.3.2 Effekt Östrogen dominierender Zyklusphasen auf die kolorektale Distension .....	30
3.3.4 Effekt der Hormone LH und FSH auf die kolorektale Distension.....	31
3.3.5. Zusammenfassung der Ergebnisse .....	32
<b>4. Diskussion</b> .....	<b>33</b>
<b>5. Zusammenfassung</b> .....	<b>39</b>
<b>7. Literatur</b> .....	<b>40</b>

<b>6. Verzeichnis der Abbildungen.....</b>	<b>53</b>
<b>8. Danksagung.....</b>	<b>56</b>
<b>9. Lebenslauf .....</b>	<b>57</b>

# **1. Einleitung**

## **1.1 Einführung**

Frauen sind signifikant häufiger von funktionellen Magendarmerkrankungen betroffen als Männer (6;68). Gleichzeitig sind viele andere Erkrankungen, die mit chronischen Schmerzen einhergehen durch eine gesteigerte Prävalenz bei Frauen gekennzeichnet. Zu ihnen zählen Erkrankungen wie Fibromyalgie, Migräne mit Aura und funktionelle Magendarmerkrankungen (1;11;70;73;75). Funktionelle Magendarmerkrankungen, wie das Reizdarmsyndrom, sind extrem weit verbreitet, wenngleich die Intensität der Symptome von milden bis zu heftigsten Beschwerden reicht, die eine Berufstätigkeit beeinträchtigen kann. Diese Krankheitsbilder sind gekennzeichnet durch mehr oder weniger charakteristische, auf den Verdauungstrakt bezogene, Beschwerden, während keine strukturellen Läsionen erkennbar sind, die als Ursache für die Symptome angesehen werden können (22;59).

Bislang ist wenig bekannt über die Gründe für die gesteigerte Prävalenz funktioneller Magendarmerkrankungen bei Frauen. Es liegt aber nahe, einen Einfluss weiblicher Geschlechtshormone auf die an der Entwicklung der Symptome beteiligten Mechanismen anzunehmen. Die Pathophysiologie funktioneller Magendarmerkrankung ist indes komplex und wahrscheinlich spielen eine Reihe gänzlich unterschiedlicher Faktoren für die Manifestation der Symptome eine Rolle. Sowohl Veränderungen der Motilität als auch veränderte Schwellen für die Wahrnehmung oder die Manifestation von Symptomen bei mechanischer oder chemischer viszeraler Stimulierung (48), spielen pathophysiologisch eine wichtige Rolle.

Funktionelle Magendarmerkrankungen stellen ein heterogenes Bild verschiedenster Erkrankungen dar, die die Lebensqualität der Patienten deutlich mindern und einen erheblichen Anteil der Kosten des Gesundheitswesens (5;17;64) ausmachen, jedoch mit üblicher klinischer

Diagnostik keine organischen Ursachen zur Grundlage haben. Zu den häufigsten Erkrankungen dieser Gruppe zählen die Funktionelle Dyspepsie (FD) und das Reizdarmsyndrom (IBS) (11).

Die Prävalenz des Reizdarmsyndroms liegt zwischen 5% und 25% und ca. 36% der Patienten des niedergelassenen Gastroenterologen leiden unter dieser Erkrankung (30;42). Rund zwei Drittel dieser Patienten mit Reizdarmsyndrom sind Frauen mit einer Prävalenz zwischen 14% und 24% (6;14;25). Reizdarmpatientinnen klagen zudem vermehrt über die Symptome Obstipation, Blähungen und abdominelle Schmerzen, während männliche Patienten eher über Durchfall als das schwerwiegendste Symptom klagen (62). Ebenso wird von einer besseren Ansprechrate auf moderne Therapeutika, wie selektiven Serotoninrezeptorantagonisten, bei Frauen im Vergleich zu Männern berichtet (4;53). Von Geschlechterunterschieden beim Ansprechen diverser anderer Medikamente wird in der Literatur ebenfalls berichtet (28).

Etwa 50% der Reizdarmpatientinnen geben außerdem zyklusabhängige Schwankungen der Symptomenintensität an (76). Vor allem prämenstruell und während der Menstruation wird von verstärkter Symptomatik berichtet. Patientinnen klagen in diesen Zyklusphasen vermehrt über Schmerzen, Blähungen und eine erhöhte Stuhlfrequenz (26;27). Auch die rektale Sensitivität ist in diesen Zyklusphasen erhöht (32).

Vor diesem Hintergrund sind weitere Untersuchungen zu den zu Grunde liegenden Mechanismen der Schmerzwahrnehmung bei weiblichen Individuen notwendig. Dabei soll ein besonderes Augenmerk auf die Nozizeption, in Abhängigkeit der verschiedenen Zyklusphasen, gerichtet werden. Dieses dient zur weiteren Entwicklung therapeutischer Ansätze, bei denen geschlechterspezifische Unterschiede berücksichtigt werden können.

## **1.2 Definitionen und Epidemiologie**

In den letzten Jahren haben verschiedene Arbeitsgruppen Definitionen für funktionelle Magendarmerkrankungen entwickelt. Neben den Leitlinien der jeweiligen Fachgesellschaften wie z.B. der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (31) hat das Rom-Komitee wesentlich zur Systematisierung dieser Krankheitsbilder beigetragen. Diesen Krankheitsbildern gemeinsam sind die mehr oder weniger spezifischen Symptome, sowie das Fehlen struktureller Läsionen oder biochemischer Abnormalitäten, die mit den routinemäßig eingesetzten Untersuchungsverfahren nachweisbar sind.

Funktionelle Magendarmerkrankungen sind in der Bevölkerung weit verbreitet. 10% bis 50% der Patienten, die einen Gastroenterologen aufsuchen und rund 12 % der Patienten, die sich bei einem Allgemeinmediziner in der Praxis vorstellen, leiden unter einem Reizdarmsyndrom (23;24;35;36;38;65-67). Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass in allen westlichen Industrienationen das Verhältnis von Frauen und Männern ca. 2 bis 4:1 beträgt.

## **1.3 Klinische Symptomatik**

Patienten, die an einem Reizdarmsyndrom leiden, werden auf Grund der Symptomatik kategorisiert. Dabei unterscheidet man drei verschiedene Untergruppen: eine Gruppe mit vorherrschender Obstipation, eine zweite mit vorherrschender Diarrhö und eine Patientengruppe mit alternierenden Symptomen.

Als diagnostische Kriterien haben sich die ROM II Kriterien durchgesetzt (9-11), die insbesondere auf dem Zusammenhang zwischen abdominellen Beschwerden, bzw. Schmerzen und den Stuhlunregelmäßigkeiten, sowie der Stuhlfrequenz und dem Abgang von Schleim basieren. Gelegentlich imponiert klinisch das Sigma als schmerzhaft kontrahierter Strang, Borborygmi, hörbare



Darmgeräusche können auftreten, sowie Veränderungen des Defäkationsverhaltens mit schafskotartigem Stuhl und Schleimabgang ohne Blutbeimengungen. Typischerweise erleiden die Patienten dabei keinen Gewichtsverlust.

Es handelt sich beim Reizdarmsyndrom also um eine chronische Erkrankung, die zum Teil in Remission übergehen, exazerbieren oder einen kontinuierlichen Verlauf nehmen kann. Abdominelle Schmerzen und Unbehagen sind dabei neben den Stuhlnunregelmäßigkeiten Hauptsymptome des Reizdarmsyndroms. 40% der Patienten mit Reizdarmsyndrom geben auf gezieltes Nachfragen abdominelle Schmerzen als das am meisten belastende Symptom ihrer Erkrankung an (44;47).

**Tabelle 1:** ROM II Kriterien nach Thompson *et al.* 1999 (9;11).

Abdominelle Beschwerden/ Schmerzen während mind. 12 Wochen in den vorangegangenen 12 Monaten, welche	Unterstützende Symptome:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• durch Defäkation gebessert wurden, und/ oder</li> <li>• mit Änderung der Stuhlfrequenz und/ oder</li> <li>• mit Änderung der Stuhlkonsistenz einhergehen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• abnorme Stuhlfrequenz (&lt;3/Woche; &gt;3/ Tag)</li> <li>• abnorme Stuhlkonsistenz (hart/ schafkotartig; nicht geformt/ wässrig)</li> <li>• abnorme Defäkation (Pressen, Dranggefühl, inkomplette Darmentleerung)</li> <li>• Abgang von Schleim</li> <li>• Blähungen, aufgetriebenes Abdomen</li> </ul>

## 1.4 Pathophysiologie

Bei Patienten mit funktionellen Magendarmerkrankungen sind definitionsgemäß mittels herkömmlichen routinemäßig verfügbaren Verfahren keine, die Symptome erklärenden, strukturellen Läsionen nachweisbar. Es konnten in vielen Untersuchungen Störungen der Motilität bzw. der viszerale Perzeption nachgewiesen werden. Damit wird heute angenommen, dass diese Funktionsstörungen mit der Manifestation der Beschwerden im Zusammenhang stehen. Die Ursachen dieser Funktionsstörungen sind indes bis heute nicht geklärt. Es gilt jedoch als unwahrscheinlich, dass die Manifestation dieses Krankheitsbildes nur durch einen Einzelfaktor induziert werden kann. Es liegt dagegen nahe, eine multifaktorielle Genese durch Interaktion psychosozialer, physiologischer und auch genetischer Faktoren anzunehmen (57).

Motilitätsstörungen können sich klinisch sowohl in Form von Diarrhöen, als auch Obstipation oder durch ständigen Wechsel beider Symptome äußern. Studien, in denen die Muskelkontraktionen des Kolons pro Minute ermittelt (60) wurden, beschrieben im Vergleich zum gesunden Probanden bei einigen Reizdarmpatienten eine Steigerung, bei anderen eine Reduktion der Kolonmotilität. Motilität allein ist somit jedoch kein positiver Prädiktor für ein Reizdarmsyndrom.

Bereits 1973 wurden Veränderungen der viszerale Perzeption, welche sich in Form einer Hyperalgesie manifestieren, beschrieben. Diese, gegenüber Gesunden, erniedrigten Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen wurden bei Reizdarmpatienten mittels rektosigmoidaler Ballondistensionen ermittelt (58). Interessanterweise scheint diese Hypersensitivität der Patienten auf den Gastrointestinaltrakt beschränkt zu sein. So wurden bei Reizdarmpatienten gegenüber gesunden Probanden keine veränderten Wahrnehmungsschwellen auf einen kutanen Elektrostimulationsreiz beobachtet (8). Die Entstehung dieser lokal begrenzten Hypersensitivität ist noch nicht vollständig aufgeklärt.

Eine familiäre Häufung funktioneller Magendarmerkrankungen wird beobachtet (45), ebenso deutet eine hohe Konkordanz dieser Erkrankungen in Zwillingsstudien auf einen genetischen Hintergrund hin (52). Bis zu einem Drittel der Patienten geben eine akut abgelaufene Enterokolitis in der Vorgeschichte an (7;61). Diese Assoziation wurde durch prospektive Studien, sowie durch retrospektive Analysen bestätigt (50;55).

Ebenso scheinen psychosoziale Faktoren bei der Krankheitsentstehung eine Rolle zu spielen. So besteht eine Assoziation zwischen frühkindlicher Traumatisierung, z.B. Kindesmissbrauch, und der späteren Entwicklung eines Reizdarmsyndroms (12;13;63).

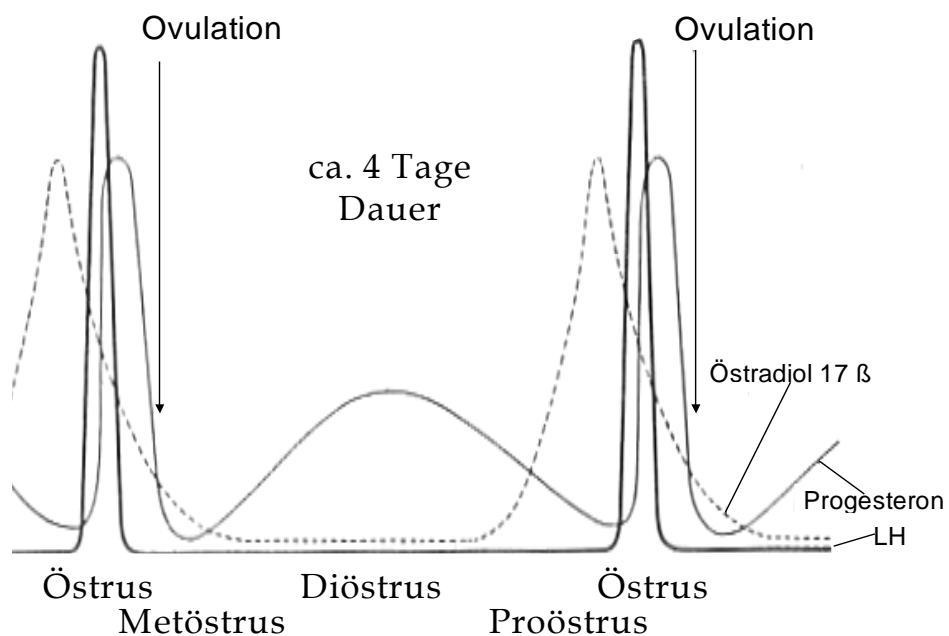
Das Reizdarmsyndrom ist also eine Erkrankung ungeklärter Ätiologie, die sowohl mit veränderter Darmmotilität, veränderter viszeraler Wahrnehmung als auch mit einer veränderten emotionalen Verarbeitung dieser Symptome einhergeht. Veränderungen auf der Ebene des Enterischen Nervensystems als auch des Zentralen Nervensystems tragen zur Entstehung der Beschwerden bei. Angesichts der deutlich höheren Prävalenz des Reizdarmsyndroms bei Frauen, könnten weibliche Geschlechtshormone auf die dem Reizdarmsyndrom zu Grunde liegenden Mechanismen Einfluss nehmen.

## **1.5 Tierexperimentelle Versuchsansätze**

Hinsichtlich der Entstehung der Symptome stellen Veränderungen der Nozizeption und der viszerale Motilität die wesentlichen Mechanismen dar. Patienten mit Reizdarmsyndrom geben eine erhöhte anorektale Sensitivität im Vergleich zu gesunden Probanden an. Im Rattenmodell ist es möglich, viszeromotorische Reflexe standardisiert zu untersuchen und somit die viszerale Sensorik bei der Ratte zu charakterisieren (56).

Da die Symptome bei Frauen zyklischen Schwankungen unterliegen, könnte ein Zusammenhang zwischen den Symptomen und dem weiblichen

Menstruationszyklus bestehen. Insofern könnten tierexperimentelle Untersuchungen geeignet sein, den Zusammenhang zwischen dem Ovulationszyklus und der viszerale Nozizeption näher zu charakterisieren. Der Brunstzyklus der weiblichen Ratte ist im Vergleich zum Menstruationszyklus der Frau mit ca. vier Tagen Dauer deutlich kürzer.



**Abbildung 1:** Serumhormonspiegel im Brunstzyklus der Ratte (2).

## **1.6 Allgemeines Ziel der Arbeit**

Vor diesem Hintergrund ist es Ziel der Arbeit, die Einflüsse des weiblichen Brunstzyklus und der weiblichen Sexualhormone auf die viszeromotorische Antwort auf einen viszeralen Stimulus zu charakterisieren.

## **1.7 Der Arbeit zugrunde liegende Hypothesen:**

In der Untersuchung soll die folgende Hypothese untersucht werden:

- Die Intensität des viszeromotorischen Reflexes auf eine standardisierte kolorektale Distension unterliegt bei weiblichen Versuchstieren zyklusabhängigen Schwankungen.

Ziel dieser Studie ist insofern, den Einfluss des Brunstzyklus auf die viszeromotorische Antwort auf einen standardisierten mechanischen Stimulus des Kolons zu charakterisieren.

Daneben sollen die Zusammenhänge zwischen den Spiegeln weiblicher Sexualhormone (Progesteron und Östrogen) und dem viszeromotorischen Reflex untersucht werden.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Tiere und Haltung**

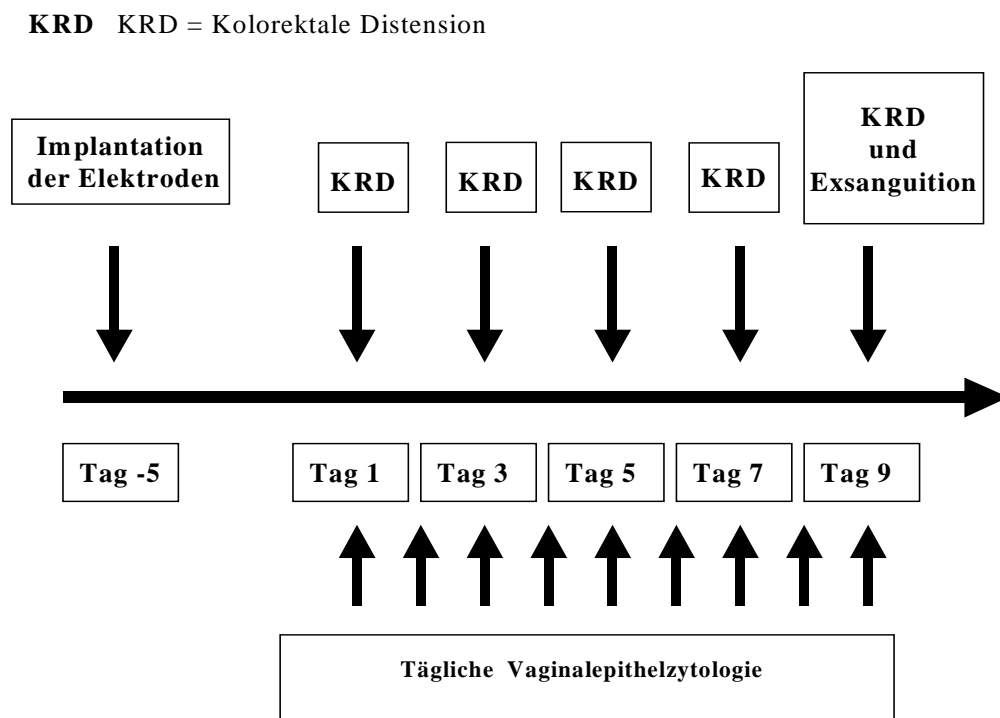
32 weibliche Lewis-Ratten (Züchter: Charles River, Lieferant: Harlan, Borcheln) mit einem Gewicht zwischen 210 g bis 300 g wurden in Einzelkäfigen in den Räumen des Zentralen Tierlaboratoriums des Universitätsklinikums Essen gehalten. Die durchschnittliche Raumtemperatur betrug  $21^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$  und die Tiere unterlagen einem Tag-Nacht Rhythmus mit einer Dunkelphase von 12 Stunden Dauer von 18 Uhr bis 6 Uhr des darauf folgenden Tages. Die Tiere wurden mit Rattenhaltungsdiät (10H10, Altromin, Lage) und Flüssigkeit ad libitum versorgt. Sämtliche Versuchsabschnitte sind von der Bezirksregierung Düsseldorf genehmigt worden (Tierversuchsgenehmigung Aktenzeichen: 23.05-230-4-53/00, Tierschutzgenehmigungsnummer: G 581/00).

### **2.2 Verlaufsprotokoll**

Dem eigentlichen Versuchsprotokoll gingen zwei Vorversuche voraus. Zum einen erfolgte zunächst die Bestimmung der Wahrnehmungsschwellen an wachen weiblichen Lewis-Ratten (n=12) ohne Erfassung der jeweiligen Zyklusphase, zum anderen erfolgte die Bestimmung der Zyklusphasen während täglicher kolorektaler Distension und unmittelbar postoperativ, um sicherzustellen, dass trotz dieser Stressoren die Tiere ihren physiologischen Brunstzyklus beibehalten (n=12). Diese Tiere gingen nicht in den späteren Hauptversuch ein.

Das eigentliche Versuchsprotokoll setzt sich aus vier Arbeitsschritten zusammen. Fünf Tage vor der ersten kolorektalen Distension erfolgt die Implantation von Elektroden in die schräge Bauchmuskulatur. Ab dem ersten postoperativen Tag erfolgte dann die tägliche Vaginalepithelzythologie zur Bestimmung der jeweiligen Zyklusphase über die neun folgenden Versuchstage. Kolorektale Distensionen wurden an den Tagen 5, 7, 9, 11 und 13

nach Implantation der Elektroden durchgeführt. An Tag 13 erfolgte ebenfalls die Tötung des Tieres mit Exsanguination und Gewinnung von Gewebeproben des Kolons. Zudem wurden die Exfoliativzytologien nach Papanicolaou gefärbt, mikroskopisch begutachtet und im Serum die Hormonkonzentration von Progesteron, Östrogen, LH und FSH bestimmt.



**Abbildung 2:** Schematische Darstellung des Versuchsablaufes.

### 2.3 Implantation der Elektroden

Zu Versuchsbeginn wurden den weiblichen Lewis Ratten (n=32) teflonüberzogene Silberdrahtelektroden (Cooner Wire Co., Chatsworth USA) in die schräge Bauchdeckenmuskulatur implantiert. Die Narkose erfolgte durch

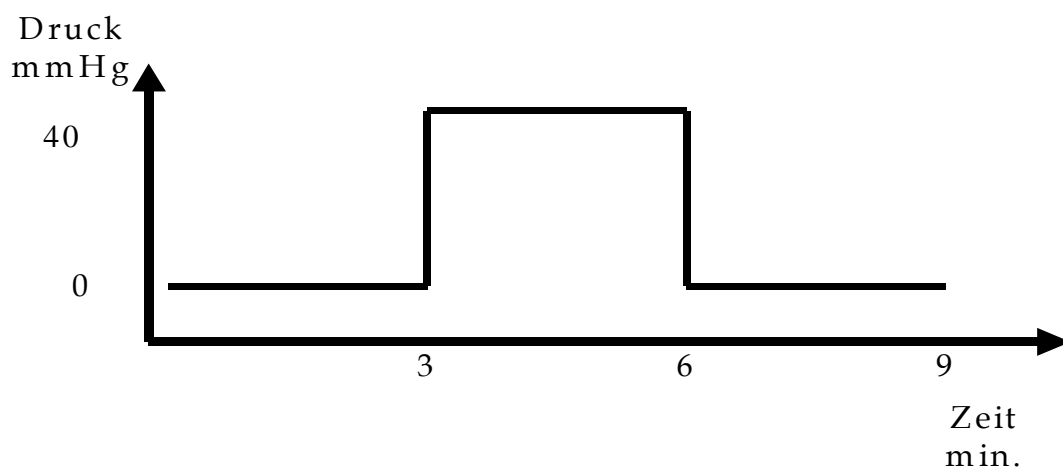
intraperitoneale Applikation einer Kombination aus Ketamin Hydrochlorid (Dosierung: 0,1 ml/ 100 g Körpergewicht, Ketamin 10% SANOFI-CEVA GmbH, Düsseldorf) und Xylazin Hydrochlorid (Dosierung: 0,05 ml/ Tier, Xylazin 2% SANOFI-CEVA GmbH, Düsseldorf). An den narkotisierten Tieren erfolgte nun die Inzision entlang der Linea Alba und anschließend wurde die Bauchmuskulatur freipräpariert. Direkt oberhalb des Ligamentum inguinale wurden die bipolaren Elektroden in den linken Musculus obliquus externus implantiert und dort mit nichtresorbierbarem Seidenfaden (3-0 Ethibond Excel, Ethicon GmbH, Norderstedt) fixiert. Das Elektrodenende wurde nach subkutaner Tunnelung nuchal ausgeleitet und dort noch einmal fixiert. Anschließend erfolgte der Verschluss der Bauchnaht mit resorbierbarem Nahtmaterial (4-0 Vicryl, Ethicon GmbH, Norderstedt). Es folgten vier Tage Erholungszeit ohne Manipulation am Tier.

## **2.4 Kolorektale Distensionen**

Unter Inhalationsnarkose (Halothan Eurium-Pharm Arzneimittel GmbH, Piding) erfolgte die Applikation des Ballonkatheters. Dazu wurde der 4,5 cm lange flexible Ballon zunächst mit Glycerol (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim) angefeuchtet und dann unter leichtem Druck intraanal eingeführt. Die Applikationstiefe betrug 5,5 cm und der aus dem Ballon ausführende Plastikkatheter wurde mit einem Streifen Leukoplast-Tape (Beiersdorf AG, Hamburg) an der Schwanzwurzel befestigt. Das aus der Narkose aufwachende Tier wurde nun in einer Plexiglasröhre fixiert, wo es vor Messbeginn für 45 Minuten belassen wurde, um auszuschließen, dass der Applikationsstress das Messergebnis verfälscht und um sicherzustellen, dass die Inhalationsnarkose vor Messbeginn vollständig abgeflutet ist. Der Plastikkatheter wurde dann mit dem elektronisch gesteuerten Distensionssystem (Distender Series II TM Barostat, G&J Electronics, Willowdale, Ontario/Kanada) und die Elektroden über Abnehmer zur Registrierung der Aktivität der Bauchdeckenmuskulatur mit dem EMG-Aufzeichnungsgerät (IDAA Datenerfassungsgerät, Standard Instruments, Karlsruhe) verbunden.



Das Distensionsprotokoll wurde nun gestartet. Es bestand aus drei Abschnitten mit jeweils dreiminütiger Dauer. Zu Beginn erfolgte die Adaptionphase mit einem Druck von 0 mmHg, gefolgt von der eigentlichen Kolorektalen Distension mit einem Druck von 40 mmHg über drei Minuten. Es schloss sich nun noch eine weitere Ruhephase von drei Minuten und einem Druck von 0 mmHg an. Anschließend wurde der Ballon diskonnektiert, das Tier aus der Röhre befreit und der Ballon entfernt. Diese Prozedur wurde an Tag 1, 3, 5, 7 und 9 des Versuchs durchgeführt.



**Abbildung 3:** Darstellung des Distensionsprotokolls.

In Vorversuchen erfolgte außerdem die kolorektale Distension mit Hilfe eines Rampenprotokolls, bzw. eines Zufallsprotokolls mit Drücken von 20 bis 80 mmHg in 10 mmHg Schritten zur Feststellung der Wahrnehmungsschwellen bei weiblichen Lewisratten. Ebenso erfolgte vor Versuchsbeginn die tägliche

kolorektale Distension ohne Aufzeichnung der EMG Antwort ohne und mit vorheriger Elektrodenimplantation zwecks Zyklusphasenbestimmung unter maximalem Stress bei weiblichen Lewisratten.

## **2.5 Bestimmung der Zyklusphasen**

Ab dem ersten Messtag erfolgten über neun Tage tägliche Entnahmen von Vaginalepithelzytologie zwecks Bestimmung der jeweiligen Zyklusphase. Jeweils zur gleichen Tageszeit wurde unter leichter Inhalationsnarkose eine 150 mm langen Pasteurpipette (Fa. Roth, Karlsruhe) vaginal eingeführt und die Vagina mit ca. 5 ml physiologischer Kochsalzlösung gespült. Der Abstrich wurde danach auf einen Objektträger aufgebracht. Anschließend wurde die Zytologie durch Aufsprühen von Merckofix<sup>R</sup> Fixationsspray (Merck KgaA, Darmstadt) konserviert. Zu einem späteren Zeitpunkt erfolgte dann die Färbung der Präparate nach Papanicolaou in mehreren Schritten (Papanicolaou I,II,III (HE, Orange-II, Polychromlösung EA50); Merck KgaA, Darmstadt).

Die zytologische Diagnose der gefärbten Präparate erfolgte in enger Zusammenarbeit mit dem zentralen Tierlaboratorium<sup>1</sup>. Die Proben wurden vor der Auswertung verblindet, so dass die Auswerter keine Kenntnisse über andere Daten des jeweiligen Versuchstieres hatten. Bei der Auswertung wurden die Präparate in die vier Zyklusphasen Diöstrus, Proöstrus, Östrus und Metöstrus an Hand des Vorhandenseins und der Anzahl an Leukozyten, kernhaltigen Epithelzellen und verhornten Epithelzellen mikroskopisch in 40-facher Vergrößerung kategorisiert (71).

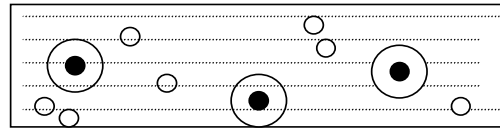
Auf dieser Grundlage wurde jedem Messtag die entsprechende Zyklusphase zugeordnet, wobei im Verlauf der neun Tagen noch einmal der Diöstrus in einen frühen und einen späten Anteil aufgeteilt wurde.

---

<sup>1</sup> PD Dr. rer. nat. Gero Hilken

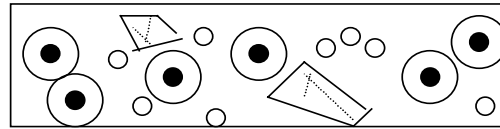
Diöstrus (Ruhephase):

Dauer: 2-3 Tage  
viele Leukozyten,  
kernhaltige  
Epithelzellen, Schleim



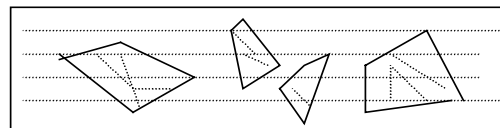
Proöstrus (Vorbrunst):

Dauer: ca. 12 Stunden  
Viele kernhaltige Zellen,  
verhornte Epithelzellen,  
Leukozyten



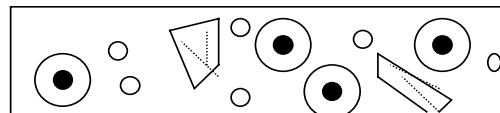
Östrus (Brunst):

Dauer: ca. 12 Stunden  
zahlreiche kernlose  
verhornte  
Epithelzellen (Schollen)



Metöstrus (Nachbrunst):

Dauer: ca. 1 Tag  
Leukozyten, verhornte und  
kernhaltige Epithelzellen



**Abbildung 4:** Zelltypen in Vaginalabstrichen aus vier Stadien des Brunstzyklus der Ratte nach van den Gulden et al., Versuchstiere und Versuchstiertechnik, 1975 (72).

## 2.6 Bestimmung der Serumhormonspiegel

Unmittelbar nach Ende der letzten kolorektalen Distension wurden die Versuchstiere getötet und es wurde intrakardial Blut entnommen. Das Blut wurde nun zehn Minuten bei 4000 Umdrehungen/ Minute zentrifugiert, das Serum umgefüllt und anschließend bei  $-20^{\circ}\text{C}$  eingefroren. Zu einem späteren Zeitpunkt wurden unter Mitarbeit des Zentrums für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Essen die Serumhormonspiegel der

Hormone Progesteron,  $17\beta$ -Östradiol, LH und FSH mittels Immunoassay (VITROS® EC, Ortho-Clinical Diagnostics GmbH, Neckargemünd) bestimmt.

Dadurch wurde nun noch einmal die Zyklusphase des letzten Messtages hormonell an Hand der Literaturangaben (41) bestätigt und die Qualität der zytologischen Diagnose kontrolliert, sowie quantitativ der Einfluss der Hormonspiegel zum Zeitpunkt des letzten Messtags dargestellt.

## **2.7 Datenerfassung und Datenanalyse**

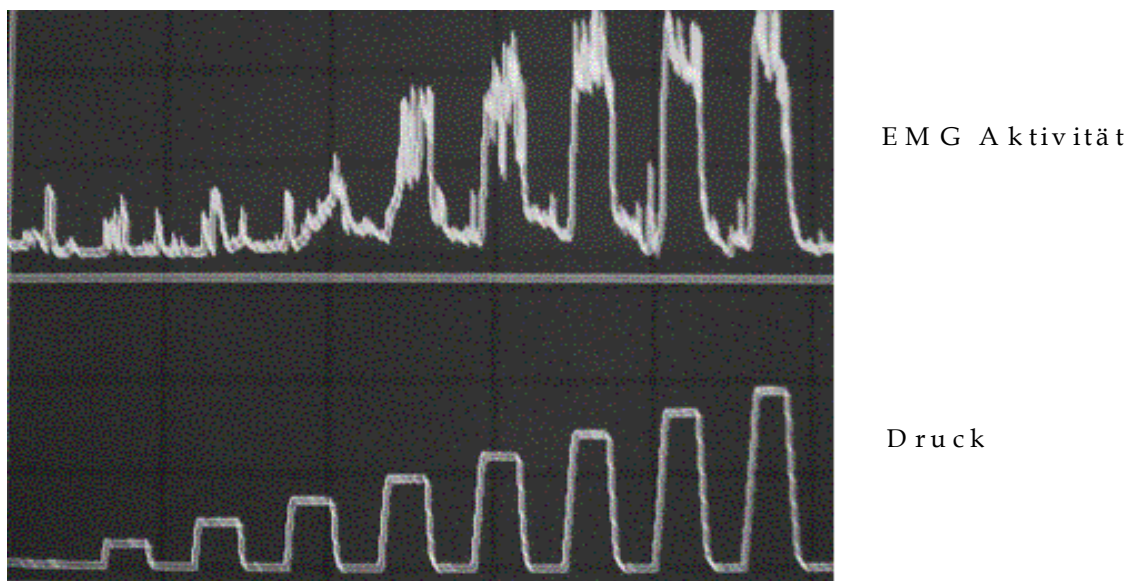
Die über die implantierten Elektrode abgeleiteten elektromyographischen (EMG-) Signale wurden durch das ISOLAB System (Standard Instruments, Karlsruhe) um einen Faktor 100.000 verstärkt und mit Hilfe eines Bandpassfilters mit einer Absperrung bei einer mittleren Frequenz von 120Hz gefiltert.

Non parametrische Tests wurden für den Gruppenvergleich, sowie Varianzanalysen für Messwiederholungen für die statistische Auswertung eingesetzt. Zusammenhänge der humoralen Parameter mit der viszerale Schmerzantwort wurden mittels Spearman Rankkorrelationskoeffizient geprüft. Für alle statistischen Analysen wurde SAS (Statistical Analysis System, North Carolina, USA) in der Version 8.2 eingesetzt.

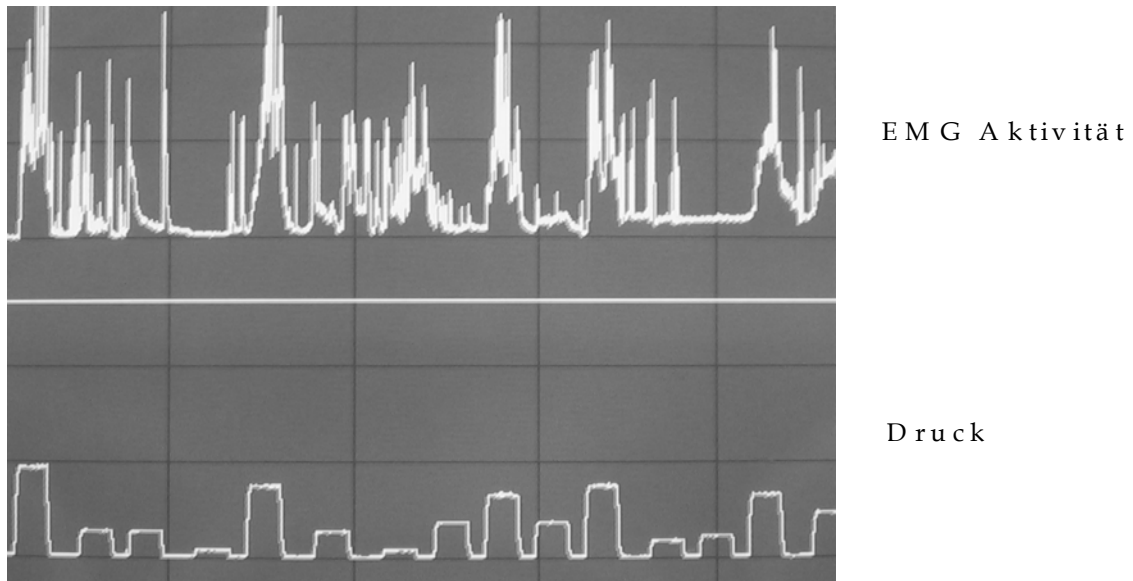
### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Bestimmung der Wahrnehmungsschwellen

Das hier verwendete EMG-System dient der Quantifizierung der viszeromotorischen Reaktion auf einen viszeralen Druckstimulus. Vorversuche dienten der Charakterisierung der Druck-Wirkungs-Beziehung des applizierten kolorektalen Drucks auf die viszeromotorische Schmerzantwort in Form von EMG Aktivität der schrägen Bauchmuskulatur. Phasische Distensionen über jeweils 15 Sekunden intermittierend mit Ruhephasen mit einer Dauer von 10 Sekunden wurden dem jeweiligen Distensionsprotokoll entsprechend mit verschiedenen Drücken durchgeführt. Die beiden verwendeten Distensionsprotokolle, sowie die jeweilige viszeromotorische Antwort, sind in den folgenden beiden Abbildungen exemplarisch dargestellt.

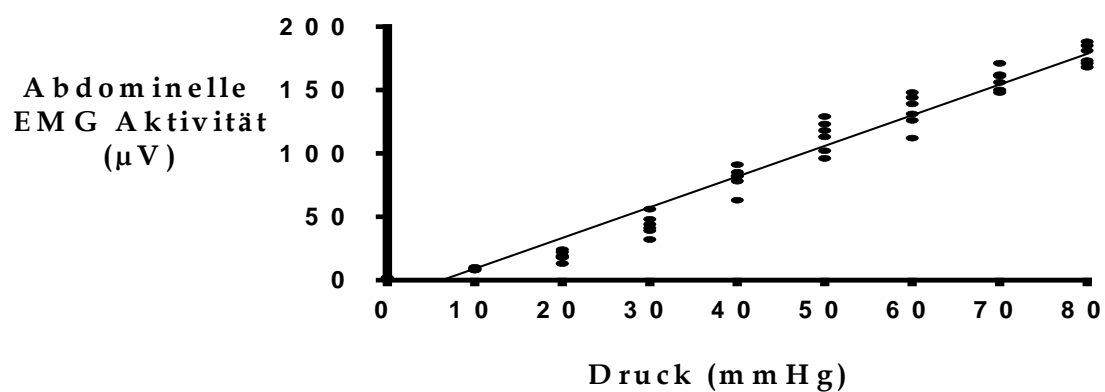


**Abbildung 5:** Exemplarische Darstellung einer „Ramp“ Distension mit der dazugehörigen EMG Ableitung. Aufsteigende tonische Distensionen mit Drücken von 10 bis 80 mmHg.



**Abbildung 6:** Exemplarische Darstellung einer „Random“ Distension mit der dazugehörigen EMG Ableitung. Zufällig aufeinander folgende tonische Distensionen mit Drücken zwischen 10 und 80 mmHg.

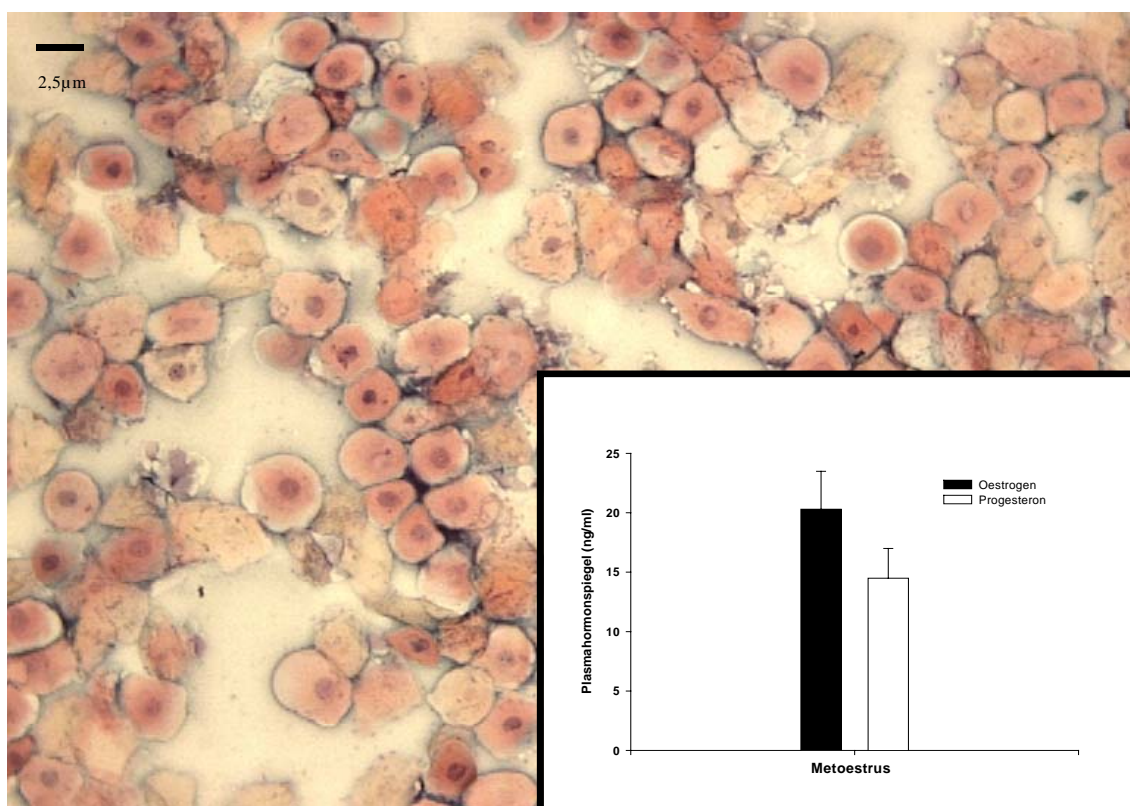
Es zeigte sich sowohl im Rampenprotokoll als auch im „Random“ Protokoll eine Abhängigkeit der EMG Aktivität vom applizierten Druck. Mit zunehmendem Druck steigt die EMG Aktivität linear an.



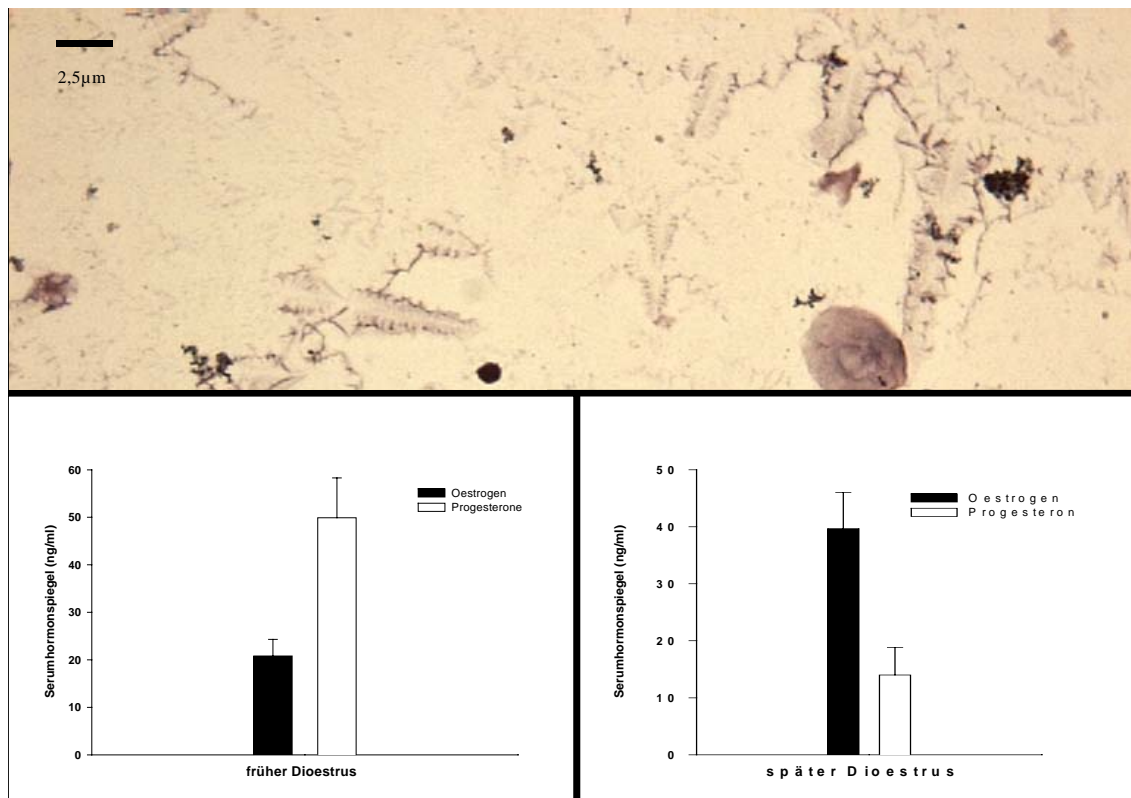
**Abbildung 7:** Graphische Darstellung der Korrelation zwischen Druck und Amplitude der EMG Ableitung in den Vorexperimenten.

### 3.2 Bestimmung der Zyklusphasen

Die Präparate wurden nach Papanicolaou gefärbt und in der Sequenz über neun Tage begutachtet, sowie die jeweiligen Serumhormonspiegel mit der Sequenz verglichen. Weibliche Lewisratten behielten bis auf wenige Ausnahmen (n=2) einen regelhaften Brunstzyklus bei, sowohl nach dem oben angegebenen Versuchsprotokoll, als auch im Vorversuch (n=6) unter täglicher kolorektaler Distension unmittelbar postoperativ über sechs Tage.



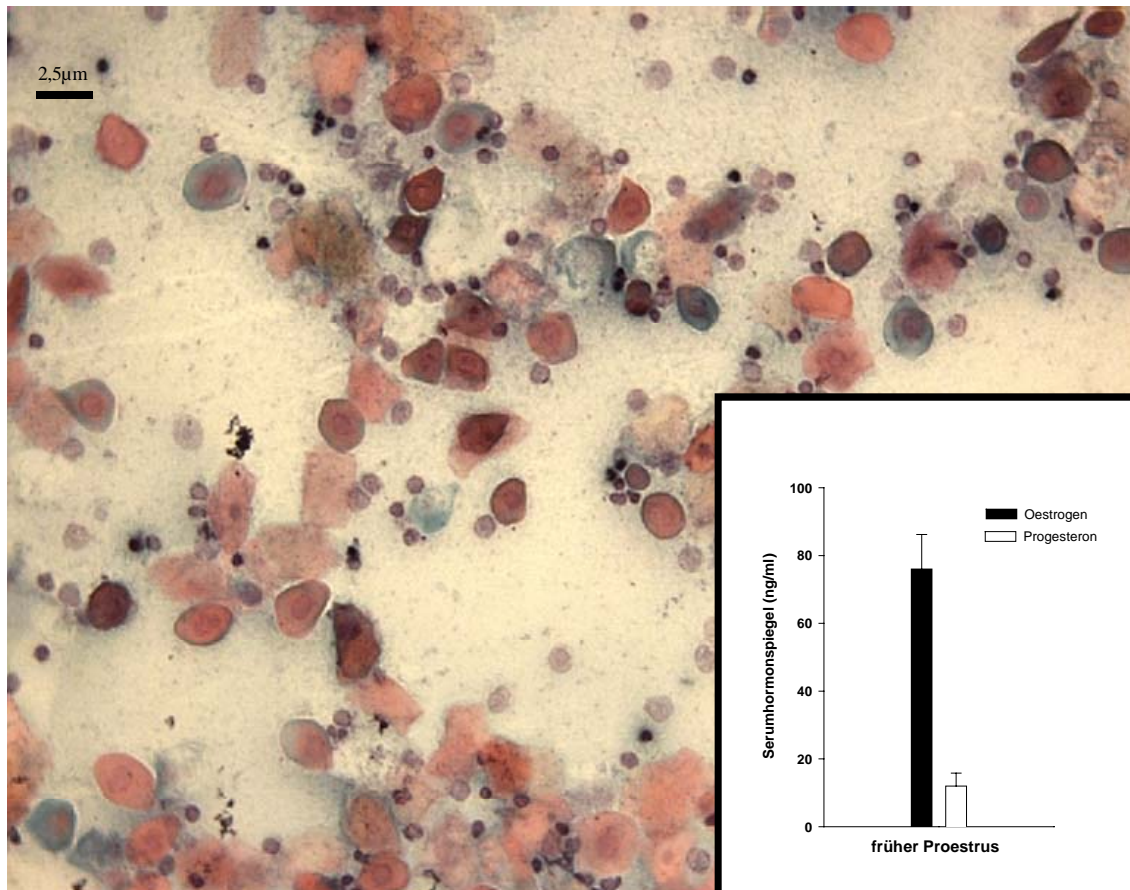
**Abbildung 8:** Vaginalepithelzytologie eines Tieres im Metöstrus gefärbt nach Papanicolaou und graphische Darstellung der Serumhormonspiegel von Östrogen und Progesteron der Tiere, die in dieser Zyklusphase getötet wurden. Zytologisch zeigen sich verhornte und kernhaltige Epithelzellen sowie Leukozyten. Im Serum sind die Hormonspiegel von Östrogen und Progesteron annähernd auf gleich niedrigem Niveau.



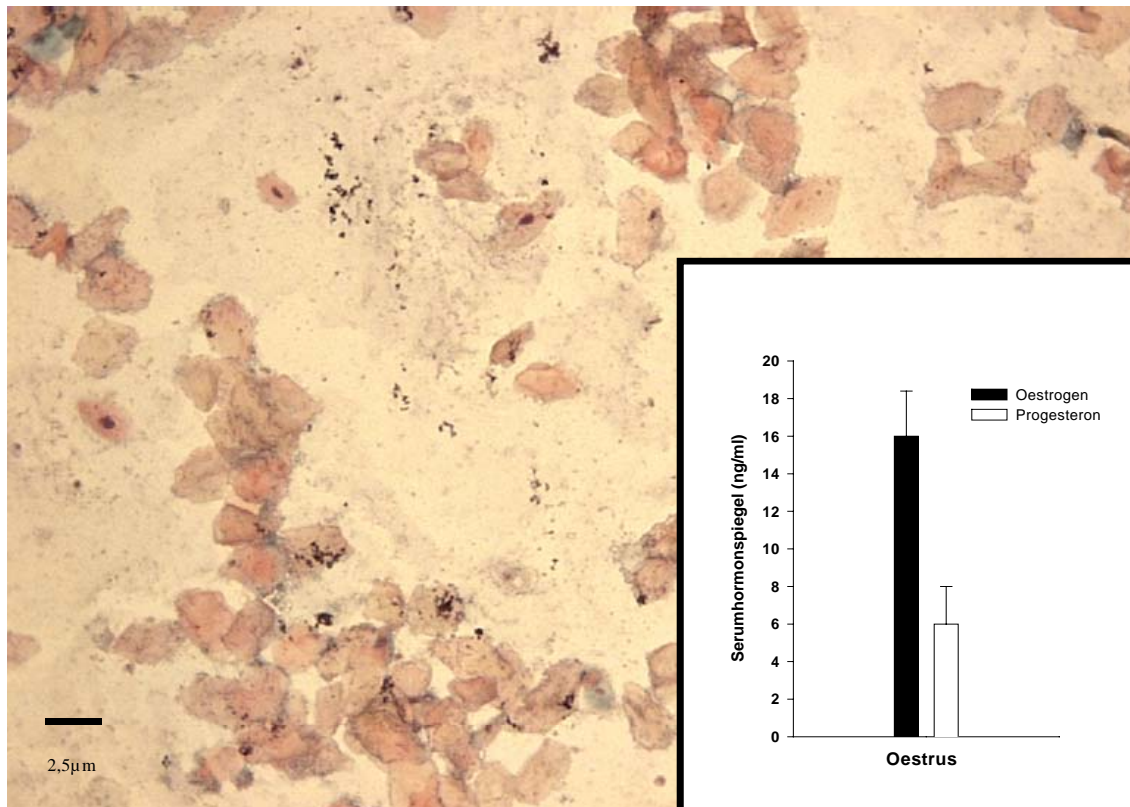
**Abbildung 9:** Vaginalepithelzytologie eines Tieres im Diöstrus und Serumhormonspiegel der Tiere, die in dieser Zyklusphase getötet wurden (früher und später Diöstrus). Zytologisch zeigen sich wenige Leukozyten, viel Schleim und wenige verhornte Zellen. Im Serum steigt zu Beginn des ca. dreitägigen Diöstrus zunächst der Progesteronspiegel stark an, um gegen Ende dieser Zyklusphase wieder auf den Ausgangswert zurückzufallen, während der Östrogenspiegel erst gegen Ende des Diöstrus ansteigt.

Durch die Vaginalepithelzytologie konnten nun jedem Messtag die jeweilige Zyklusphase und die dazugehörigen Serumhormonspiegel zugeordnet werden. Dabei erwies es sich als sinnvoll, den Diöstrus auf Grund des Stadieninternen Hormonspiegelverlaufs noch einmal in einen frühen (steigende Progesteronspiegel) und einen späten (sinkende Progesteron- und steigende Östrogenspiegel) Diöstrus zu unterteilen.

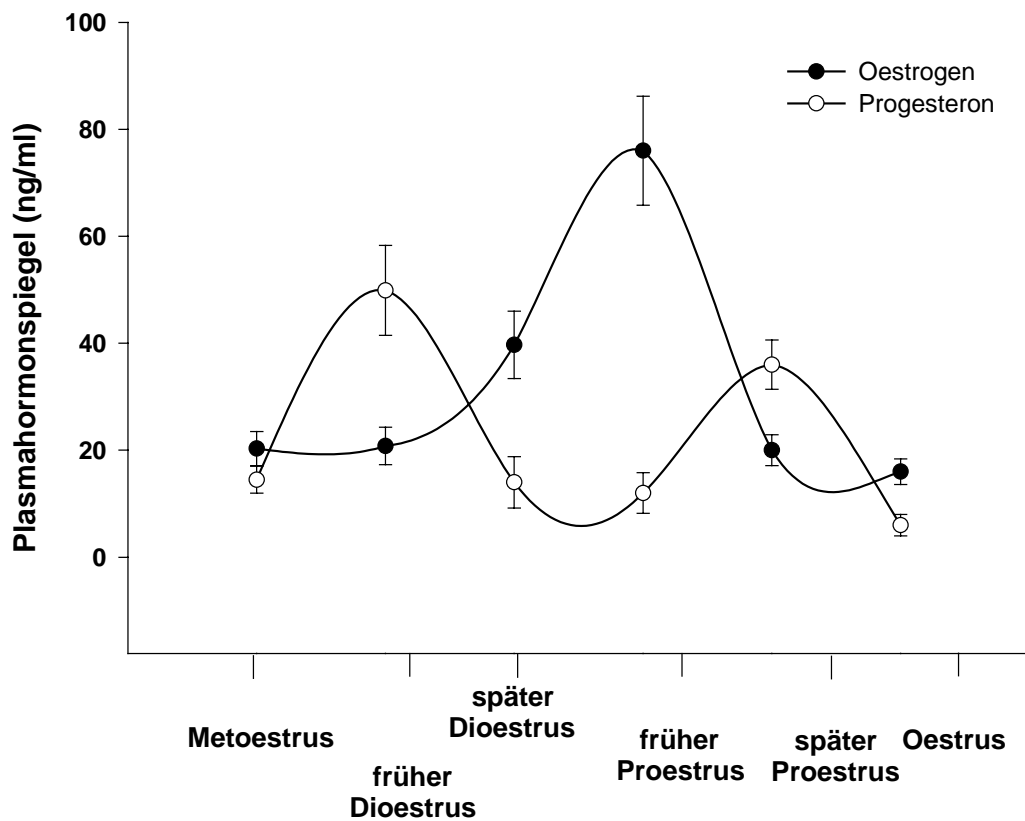




**Abbildung 10:** Vaginalepithelzytologie eines Tieres im Proöstrus gefärbt nach Papanicolaou und graphische Darstellung der Serumhormonspiegel von Östrogen und Progesteron der Tiere, die in der Zyklusphase des frühen Proöstrus getötet wurden. Zytologisch zeigen sich Leukozyten, kernhaltige und verhornte Zellen bei im späten Proöstrus wieder ansteigendem Progesteronspiegel und im Vergleich zum Metöstrus leicht erhöhtem Östrogenspiegel.



**Abbildung 11:** Vaginalepithelzytologie eines Tieres im Östrus gefärbt nach Papanicolaou und graphische Darstellung der Serumhormonspiegel von Östrogen und Progesteron. Zytologisch imponieren verhornte Epithelzellen (Schollen) und Schleim. Beide Hormonspiegel sind im Vergleich zum Metöstrus auf niedrigem Niveau.



**Abbildung 12:** Serumhormonspiegel der in der jeweiligen Zyklusphase getöteten Tiere.

Der ermittelte Verlauf der Serumhormonspiegel korrelierte mit den Angaben in der Literatur. Dies diente zum einen der Positivkontrolle der Ergebnisse der Vaginalepithelzytologie, als auch der Quantifizierung des Einflusses der Hormone auf die viszeromotorische Antwort.

Im Folgenden sind nun die EMG Aktivitäten unter kolorektaler Distension der Tiere in den verschiedenen Zyklusphasen aufgezeigt. Dabei diente der Metöstrus als Referenz, denn in dieser Zyklusphase befinden sich die Hormonspiegel von Östrogen und Progesteron auf vergleichbarem Niveau. Ähnlich verhält es sich beim Ööstrus, jedoch ist diese Zyklusphase mit nur ca.

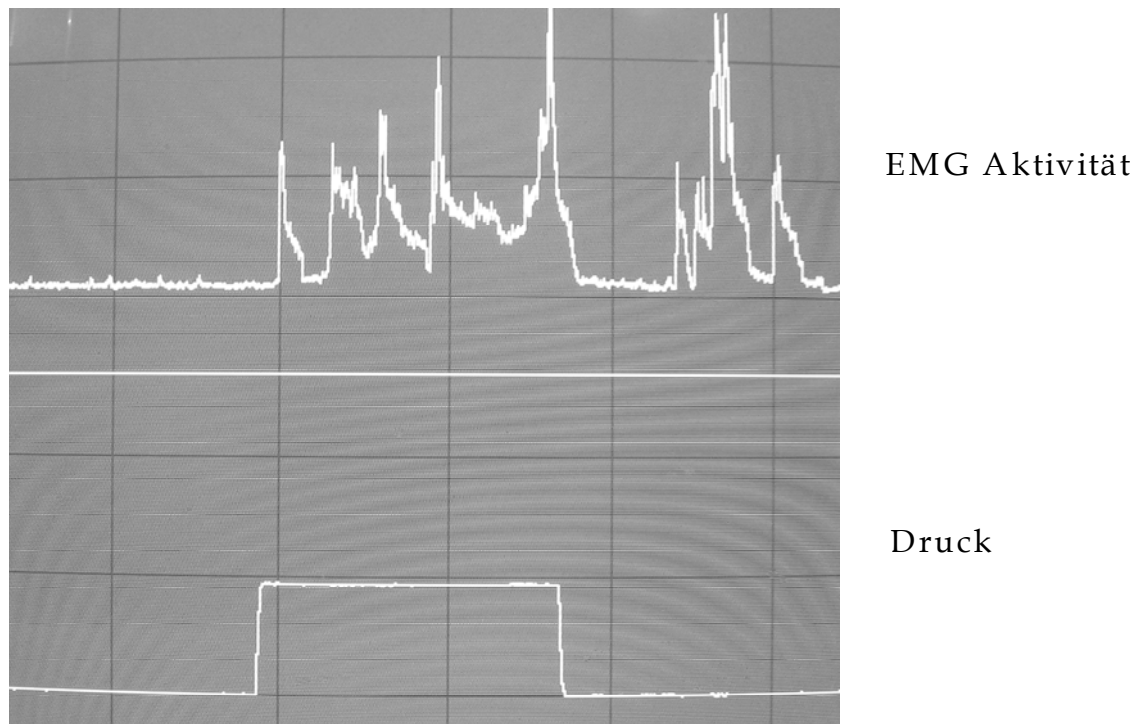
sechs bis zwölf Stunden erheblich kürzer als der Metöstrus und somit ist die Anzahl der Messungen während dieser Phase ebenso erheblich geringer. Als Phasen mit hohen, bzw. steigenden Progesteronspiegeln, wurden der frühe Diöstrus und der Proöstrus identifiziert, während vor allem der späte Diöstrus als Östrogen dominiert definiert wurde. Dadurch konnte nun der Einfluss der weiblichen Sexualhormone auf die viszeromotorische Antwort charakterisiert werden.

### 3.3 Auswertung der EMG-Aufzeichnungen

Zur Bestimmung der viszeromotorischen Antwort auf den kolorektalen Distensionsreiz wurde die Fläche unter der Kurve (AUC) während der kolorektalen Distension berechnet. In den folgenden Abbildungen ist jeweils unten die Druckkurve des Drucks im Ballonkatheter in mmHg während der neun Minuten des Messprotokolls dargestellt. Die obere Kurve repräsentiert die intramuskuläre Spannung in  $\mu\text{V}$ .

Die Berechnung der AUC erfolgte durch das Messprogramm nach Festlegung der Messbereiche. Messbereiche sind in diesem Protokoll die ersten drei Minuten, Minute drei bis sechs, also der Bereich der Distension, sowie die folgenden drei Minuten.

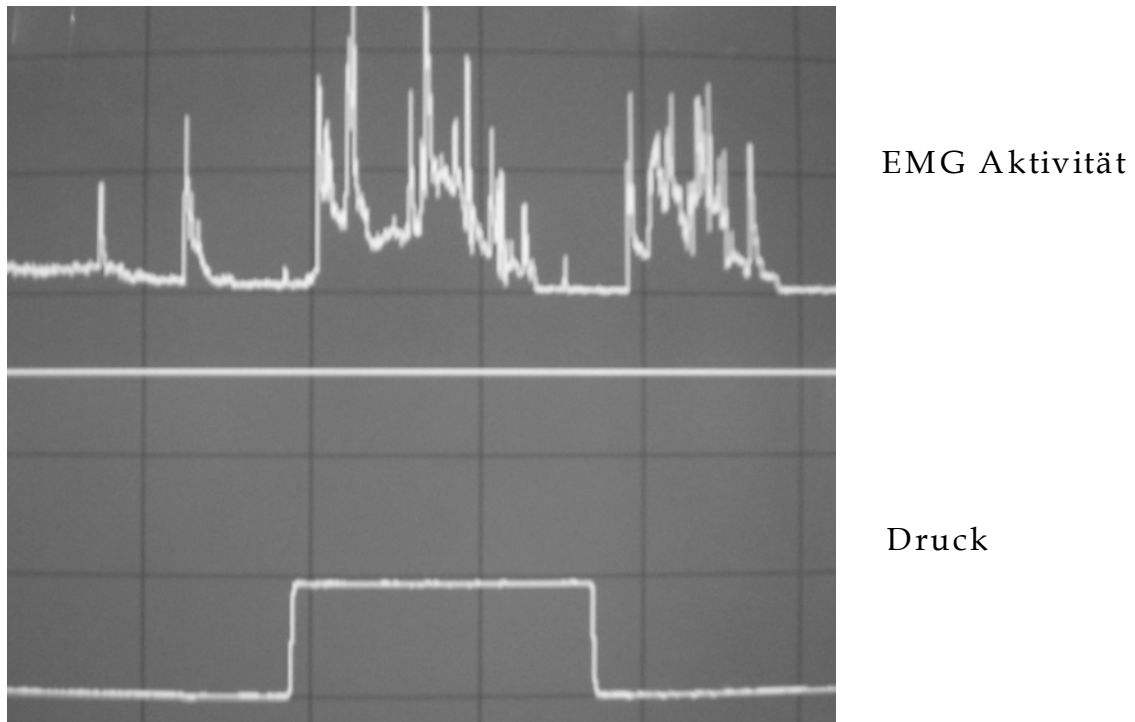
Verglichen wurden die AUC unter Distension in den verschiedenen Zyklusphasen mit der AUC während des Metöstrus. Diese betrug  $740\mu\text{V} \pm 230\mu\text{V}$  ( $p < 0,05$ ). Der Metöstrus fungierte somit als Baseline Zyklusphase, also der Zyklusphase in der sich sowohl Östrogen- als auch Progesteronspiegel im Blut auf annähernd gleich niedrigem Niveau befinden. Äquivalent niedrige Serumhormonspiegel finden sich auch im Östrus. Die durchschnittliche AUC während der Distension in dieser Zyklusphase betrug  $960\mu\text{V} \pm 110\mu\text{V}$  ( $p < 0,05$ ). Diese ist somit erwartungsgemäß nicht signifikant unterschiedlich zu der im Metöstrus.



**Abbildung 13:** Exemplarische Darstellung der Messdaten einer kolorektalen Distension in der Zyklusphase „Metöstrus“.

### 3.3.1 Effekt Progesteron dominierender Zyklusphasen auf die kolorektale Distension

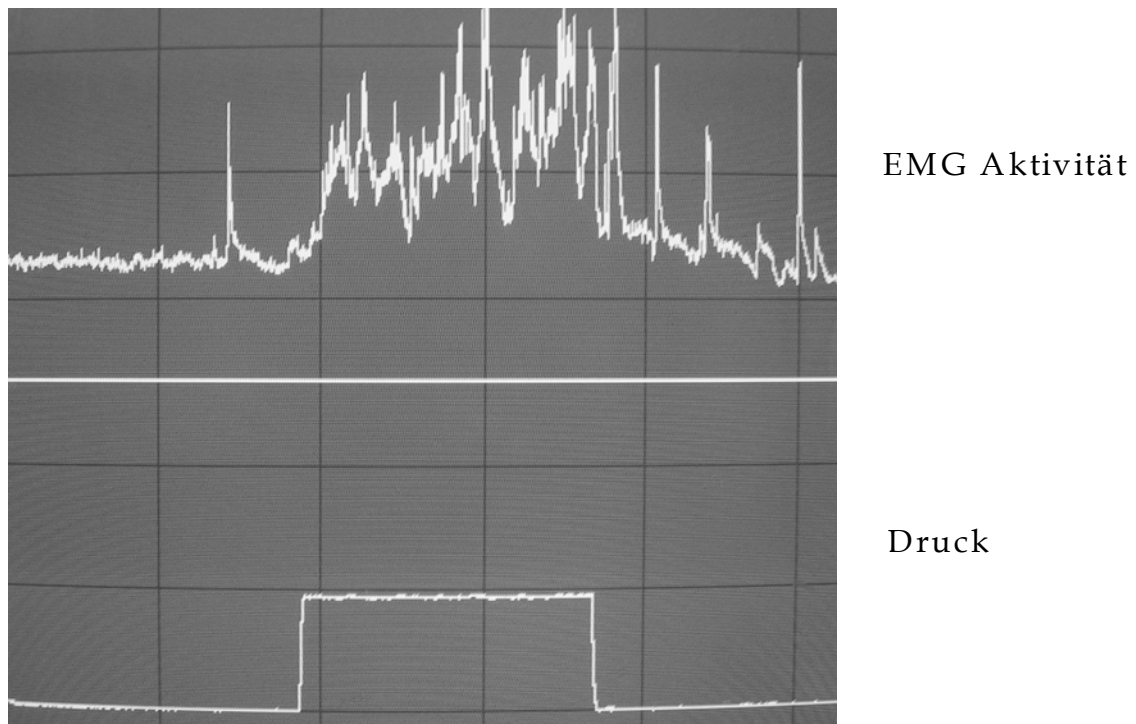
Als Zyklusphasen, die von Progesteron dominiert eingestuft wurden, galten der frühe Diöstrus sowie der späte Proöstrus. Bei kolorektaler Distension an Ratten, die sich in Progesteron dominierten Zyklusphasen befinden, zeigte sich ein nur geringer Anstieg der Fläche unter der Kurve der EMG Aufzeichnung. Im Einzelnen eine AUC von  $369\mu\text{V}$  ( $\pm 125\mu\text{V}$ ;  $p < 0,05$ ) im frühen Diöstrus und  $218\mu\text{V}$  ( $\pm 85\mu\text{V}$ ;  $p < 0,05$ ) im späten Proöstrus. Die viszeromotorische Antwort auf den viszeralen Stimulus ist somit im Vergleich zu Messungen während des Metöstrus ( $740\mu\text{V} \pm 230\mu\text{V}$ ;  $p < 0,05$ ) signifikant schwächer.



**Abbildung 14:** Exemplarische Darstellung der Messdaten einer kolorektalen Distension während des späten Proöstrus einer weiblichen Lewis Ratte.

### 3.3.2 Effekt Östrogen dominierender Zyklusphasen auf die kolorektale Distension

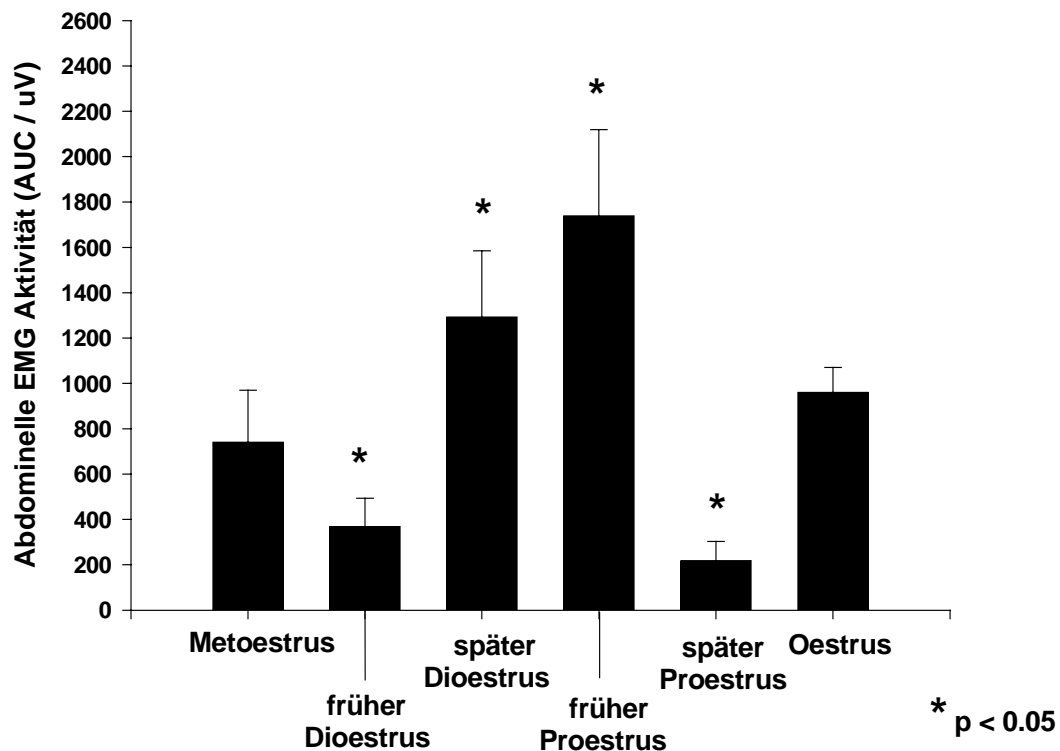
Als von Östrogen dominierten Zyklusphase gilt der späte Diöstrus sowie der frühe Proöstrus. Messungen in dieser Zyklusphase, die von einem hohen Östrogenspiegel dominiert wurden, zeigen, verglichen mit dem Metöstrus ( $740\mu\text{V} \pm 230\mu\text{V}$ ;  $p < 0,05$ ), eine signifikant höhere Antwort auf den kolorektalen Stimulus im späten Diöstrus ( $1292\mu\text{V} \pm 293 \mu\text{V}$ ;  $p < 0,05$ ) sowie im frühen Proöstrus ( $1739\mu\text{V} \pm 380\mu\text{V}$ ;  $p < 0,05$ ).



**Abbildung 15:** Exemplarische Darstellung der Messergebnisse einer kolorektalen Distension einer weiblichen Lewis Ratte in der Zyklusphase „später Diöstrus“.

### 3.3.4 Effekt der Hormone LH und FSH auf die kolorektale Distension

Ein eindeutiger Zusammenhang der Hormone LH und FSH mit der viszeralen Nozizeption ist nicht nachweisbar. Zum einen sind zum Beispiel die Spitzenspiegel von LH nur sehr kurzfristig vor dem Östrus nachweisbar, zum anderen gibt es keine Zyklusphase die ausschließlich von LH oder FSH dominiert wird.



**Abbildung 16:** Darstellung der EMG Aktivität abhängig von der jeweiligen Zyklusphase.

### 3.3.5. Zusammenfassung der Ergebnisse

In Zyklusphasen, die von Progesteron dominiert werden (so genannter früher Diöstrus und später Proöstrus), sind im Vergleich zum Metöstrus (für den niedrige Serumspiegel von Östrogen und Progesteron typisch sind) signifikant erniedrigte viszeromotorische Antwort auf die standardisierte kolorektale Distension nachweisbar. Dagegen weisen Zyklusphasen, die durch hohe Östrogenspiegel charakterisiert sind (später Diöstrus, früher Proöstrus), eine im Vergleich zum Metöstrus signifikant erniedrigte viszeromotorische Antwort auf den viszerale Stimulus auf. Ein Effekt von LH und FSH auf die viszerale Nozizeption lässt sich in dieser Studie nicht belegen.



#### 4. Diskussion

Die wichtigsten Ergebnisse dieser Untersuchung können wie folgt zusammengefasst werden: Der Brunstzyklus, der mit Schwankungen zahlreicher Hormone einhergeht, hat Einfluss auf die viszerale Nozizeption. Verglichen mit dem Metöstrus, der durch niedrige Spiegel von Progesteron und Östrogen gekennzeichnet ist, ist in von Progesteron dominierten Zyklusphasen die viszeromotorische Antwort auf kolorektale Distensionen signifikant niedriger.

Damit ist dies die erste Studie, die einen Zusammenhang zwischen dem weiblichen Zyklus und der viszeralen Nozizeption gezeigt hat. Dieser Befund ist insofern bedeutsam, da bislang keine überzeugenden Erklärungen für die erhöhte Prävalenz funktioneller Störungen bei Patientinnen mit funktionellen Magendarmerkrankungen verfügbar sind. Auf der anderen Seite ist es eine häufig gemachte Beobachtung, dass die Symptome von Patientinnen zyklusabhängigen Schwankungen unterliegen.

Ein weiterer, für zukünftige Untersuchungen relevanter Befund, ist die fehlende Beeinflussung des Zyklus durch die täglichen Zytologieentnahmen. Tatsächlich wiesen unsere Versuchstiere einen völlig regelhaften Zyklus von ca. vier Tagen Dauer auf, wie er für die Tiere normal ist. Auch trotz mehrfacher kolorektaler Distensionen behielten die Ratten ihren physiologischen Brunstzyklus bei.

Die klinische Beobachtung einer erhöhten Prävalenz funktioneller Magendarmerkrankungen bei Frauen (6;68) und Zunahme der Symptomintensität perimenstruell (26;27) legt nahe, dass humoralen Faktoren eine wichtige Rolle zukommt. Bisher waren tierexperimentelle Ansätze für die Charakterisierung der funktionellen Störungen zugrunde liegenden Mechanismen nur eingeschränkt verfügbar. Das in Essen etablierte Modell der kolorektalen Distension mit der Registrierung viszeromotorischer Reflexe

mittels Bauchdecken-EMG, ist inzwischen ein gut etabliertes und an verschiedenen Zentren genutztes Verfahren.

Während die aktuelle Studie geeignet ist, Mechanismen zu charakterisieren, vermag sie noch keine Hinweise auf die zugrunde liegenden Mechanismen zu liefern. Immerhin, die inverse Korrelation zwischen dem VMR und dem Progesteronspiegel lässt vermuten, dass die Tiere in den progesterondominierten Phasen erhöhte Wahrnehmungsschwellen auf viszerale Stimuli vorweisen.

Diese Aussage wird durch klinische Studien noch weiter gestützt, die peri- und postmenopausal eine erhöhte Prävalenz von funktionellen Magendarmerkrankungen fanden (69). Es könnte insofern spekuliert werden, dass die genannten Hormone unmittelbar die viszerale Nozizeption beeinflussen. Allerdings fand Heitkemper et al. bei Patientinnen, die orale Kontrazeptiva einnahmen, keine signifikante Alteration der Symptomenintensität (26). Allerdings sind diese Daten gestützt auf vergleichsweise kleine Fallzahlen und bedürfen insofern der Replikation in größeren Studien.

Historisch wurden funktionelle Magendarmerkrankungen zunächst als überwiegend Motilitätsstörungen definiert (40;68;77). In den letzten Jahren zeigten sich mehr und mehr Hinweise, das Syndrome wie Funktionelle Dyspepsie und das Reizdarmsyndrom primär als neurogastroenterologische Erkrankungen anzusehen sind (18;48). Aus den bisher erhobenen Daten lässt sich noch keine endgültige Aussage zum Einfluss weiblicher Sexualhormone auf Motilität und viszerale Nozizeption fällen. Während Wald et al. eine Abhängigkeit der gastrointestinalen Transitzeit vom Menstruationszyklus beschrieb (74) und Gill et al. einen Effekt des Zyklus auf die Magenentleerung belegte (21), beobachteten Lee et al. keinen Unterschied in Stuhlgewohnheiten von prä- und postmenopausalen Frauen (43). Triadafilopoulos et al. fanden dagegen postmenstruell gehäuft funktionelle gastrointestinale Symptome (69).

Ähnlich gegensätzliche Ergebnisse zeigten auch Studien, die sich überwiegend mit dem Einfluss der Sexualhormone auf die Schmerzwahrnehmung beschäftigt haben. Obwohl kutane und somatische Schmerzwahrnehmungsschwellen in vielen Studien als bei Frauen deutlich niedriger beschrieben wurden (54), ist dieser Zusammenhang bei viszerale Schmerzen bis heute nur unzureichend charakterisiert.

Diese Ergebnisse korrelieren eng mit früheren Beobachtungen, dass die vier Phasen des Brunstzyklus Proöstrus, Östrus, Metöstrus und Diöstrus (16) mit Verhaltensänderungen der weiblichen Ratten einhergehen (3). Die genauen Effekte der zyklusabhängigen Hormonschwankungen werden indes kontrovers diskutiert.

Bezogen auf den somatischen Schmerz zeigen verschiedene Studien einen Zusammenhang zwischen Schmerzreaktionen und dem Östrogen-Serumspiegel. Während Kayser et al. niedrige Wahrnehmungsschwellen bei der Applikation eines Schmerzreizes auf Schwanz und Klauen in den Phasen Proöstrus und Östrus im Vergleich zu den übrigen Zyklusphasen feststellten, charakterisierten Martinez-Gomez et al. eine höhere Empfindlichkeit im Metöstrus und Östrus (39;46).

Ähnlich kontroverse Ergebnisse lassen sich auch in der Literatur, bezogen auf die viszerale Schmerzwahrnehmung, feststellen. Verschiedene Studien zeigten, dass das Verhalten bei viszeralem Schmerzstimulus im Metöstrus und Diöstrus ausgeprägter ist (20), in anderen Studien jedoch im Proöstrus (29). Mögliche Ursachen für diese unterschiedlichen Ergebnisse könnten im Studiendesign oder Unterschieden in den Tierspezies bzw. den untersuchten Stämmen liegen.

Giamberardino et al. berichtet von Unterschieden in der Haut- und Muskelsensitivität als Funktion des jeweiligen Körperteils (19), während Fillingim und Maixner Unterschiede je nach Qualität des jeweiligen Stimulus beschreiben (15). Auch die Anzahl der Phasen, in die der Brunstzyklus

unterteilt wurde, ist von Studie zu Studie unterschiedlich, was zu anderen Ergebnissen führen kann.

Anders als in bisherigen Untersuchungen, wurden in der vorliegenden Arbeit nicht nur die bekannten vier Zyklusphasen Proöstrus, Östrus, Metöstrus und Diöstrus unterschieden, sondern überdies noch sowohl der Proöstrus als auch der Diöstrus in eine frühe und eine späte Phase unterteilt. Diese Unterteilung basiert auf der Ambivalenz der Serumhormonspiegel innerhalb dieser beiden Phasen. Innerhalb beider Phasen verändert sich das Verhältnis der beiden Serumhormonspiegel von Progesteron und Östrogen zueinander nahezu ins Gegenteil. Während des Diöstrus zeigen sich in der frühen Phase hohe Progesteron- und niedrige Östrogenspiegel. Im späten Diöstrus jedoch lassen sich nur basale Progesteron-, dagegen hohe Östrogenspiegel bestimmen. Während des Proöstrus werden aus niedrigen Progesteron- und hohen Östrogenspiegeln hohe Progesteron- und niedrige Östrogenspiegel.

Durch diese Unterteilung des Brunstzyklus in sechs Zyklusphasen ist also sowohl eine differenziertere Charakterisierung des Einflusses der Hormone möglich, als auch eine Beurteilung des Einflusses der Veränderungen der Hormonspiegel auf die viszerale Nozizeption gegeben. In dieser Studie konnten insofern die physiologische Veränderung der weiblichen Geschlechtshormone und damit assoziiert die Veränderungen der viszeralen Sensorik erfasst werden. Damit hat das hier eingesetzte Tiermodell große Vorteile gegenüber ovariectomierten Tieren.

Die grundlegenden Mechanismen des Zusammenhangs zwischen dem weiblichen Zyklus und der viszeralen Nozizeption bedürfen jedoch noch der genauen Klärung. Es ist offensichtlich, dass weibliche Sexualhormone mit der Schmerzwahrnehmung im Zusammenhang stehen. Diese Modulation kann sowohl zentral als auch peripher erfolgen. Bisher ist jedoch nicht bekannt, ob diese Wirkungen der weiblichen Sexualhormone primär oder sekundär über Aktivierung anderer, die Nozizeption beeinflussenden Mechanismen vermittelt

sind. Mayer et al. postulierte das Vorhandensein einer hormonabhängigen endogenen Schmerzmodulation und Schmerzhemmung (49). Mogil et al. beschrieb an weiblichen Ratten eine durch akuten Kaltwasserschwimmstress induzierte Analgesie, welche östrogenabhängig war (51).

Ein Zusammenhang zwischen der Intensität gastrointestinaler sowie somatischer Symptome und der Menstruation wurde bereits von Heitkemper und Mitarbeitern belegt (26). Allerdings war es in diesen Studien nicht möglich, einen direkten Zusammenhang zwischen den Hormonspiegeln und der Symptomenintensität fest zu stellen. Jackson et al. beobachtete Unterschiede in der rektalen Sensitivität während verschiedener Zyklusphasen bei Patientinnen mit funktionellen Magen-Darmerkrankungen, nicht jedoch bei gesunden Probandinnen (33;34).

Dies könnte bedeuten, dass nur wenn eine erworbene oder angeborene Störung vorliegt (die ohnehin die klinische Manifestation eines Reizdarmsyndroms bedingen), Einflüsse des weiblichen Zyklus Schwankungen der viszeralen Nozizeption bedingen. Fehlen diese Störungen, hat der weibliche Zyklus keinen relevanten Einfluss auf die Nozizeption. Tatsächlich konnte in einer früheren Untersuchung gezeigt werden (37), dass nach einer akuten Kolitis, die per se eine Veränderung der Nozizeption bewirkt, es eindeutig zyklusabhängige Veränderungen der Nozizeption gibt. In der aktuellen Studie, waren in dem gleichen Rattenstamm, bei dem nach einer akuten Kolitis eine viszerale Hyperalgesie eintritt, auch ohne die Kolitis zyklusabhängige Schwankung der Nozizeption feststellbar. Insofern setzt die Modulation der Nozizeption durch den Zyklus keine abgelaufene Entzündung voraus.

Zusammengefasst sind diese Befunde vereinbar mit dem Konzept, dass weibliche Sexualhormone die viszerale Nozizeption modulieren. Bestehen andere Komorbiditäten, kann dies dazu führen, dass zyklusabhängig Symptome funktioneller Magen-Darmerkrankungen in der Intensität

schwanken. Weiteren Untersuchungen ist es allerdings vorbehalten, die daran beteiligten Mechanismen näher zu charakterisieren.

## 5. Zusammenfassung

Hintergrund: Funktionelle Magendarmerkrankungen sind bei Frauen etwa zwei- bis dreimal häufiger als bei Männern. Grundsätzlich werden Störungen der Nozizeption und der Motilität als für die Manifestation der Symptome wesentlich angesehen. Tatsächlich sind bei einem Teil der Patienten mit funktionellen Magendarmerkrankungen Veränderungen der viszerale Nozizeption nachweisbar. Patientinnen mit funktionellen Magendarmerkrankungen geben häufig zyklusabhängige Schwankungen der Symptomenintensität an. Die vorliegende Untersuchung dient der Charakterisierung des Einflusses des weiblichen Zyklus auf die viszerale Nozizeption. Methodik: Weiblichen Lewisratten (n=32) wurden EMG-Elektroden in die schräge Bauchmuskulatur implantiert. Nach fünf Tagen erfolgte die erste von fünf kolorektalen Distensionen und es wurde mittels täglicher Vaginalepithelzytologie die jeweilige Zyklusphase bestimmt. Die kolorektalen Distensionen erfolgten mit einem Distensionsstimulus von 40 mmHg über drei Minuten jeden zweiten Tag, wobei die viszeromotorische Antwort (Kontraktion der schrägen Bauchmuskulatur) über die zuvor implantierten Elektroden elektromyographisch registriert wurde. Die Vaginalepithelzytologie wurde nach Papanicolaou gefärbt und anschließend zytologisch begutachtet. Außerdem erfolgte die Serumhormonspiegelbestimmung der Hormone Progesteron und Östrogen in aus dem bei Versuchsende intrakardial gewonnenen Blut. Somit konnte jedem Messtag die entsprechende Zyklusphase und die Prädominanz des jeweiligen Hormons zugeordnet werden. Ergebnisse: Kolorektale Distensionen führen zu keiner Beeinflussung des Brunstzyklus bei weiblichen Lewis-Ratten. Die zytologisch bestimmten Zyklusphasen korrelierten mit den Ergebnissen der Serumhormonspiegelbestimmung. Verglichen mit dem Metoestrus (gleich niedrige Serumspiegel von Progesteron und Östrogen) war die viszeromotorische Antwort auf kolorektale Distensionen in von Progesteron dominierten Zyklusphasen signifikant niedriger und in von Östrogen dominierten Zyklusphasen signifikant höher. Schlussfolgerung: Die viszeromotorische Antwort auf kolorektale Distensionsreize wird vom Brunstzyklus der Ratte beeinflusst. Die viszerale Wahrnehmungsschwelle ist in Zyklusphasen mit hohen Östrogenspiegeln signifikant niedriger und in Zyklusphasen mit hohen Progesteronspiegeln signifikant höher als die Wahrnehmungsschwelle in Zyklusphasen in denen beide Hormonspiegel basal liegen. Es liegt hiermit also ein Tiermodell für die zyklusabhängigen Schwankungen der Schmerzintensität, bzw. der viszerale Nozizeption, bei weiblichen Patientinnen mit funktionellen Magendarmerkrankungen vor.

## 7. Literatur

1. Alagiri,M., Chottiner,S., Ratner,V., Slade,D., and Hanno,P.M. (1997):  
Interstitial cystitis: unexplained associations with other chronic disease  
and pain syndromes.  
Urology 49, 52-57.
2. Bentley,P.J. (1976):  
Comparative vertebrate endocrinology.  
Cambridge, London, New York, Melbourne.: Cambridge University  
Press
3. Berley KJ (1997):  
Sex differences in pain.  
Behav Brain Sci 20, 371-380.
4. Camilleri,M., Mayer,E.A., Drossman,D.A., Heath,A., Dukes,G.E.,  
McSorley,D., Kong,S., Mangel,A.W., and Northcutt,A.R. (1999):  
Improvement in pain and bowel function in female irritable bowel  
patients with alosetron, a 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist  
Aliment.Pharmacol.Ther. 13, 1149-1159.
5. Camilleri,M. and Williams,D.E. (2000):  
Economic burden of irritable bowel syndrome. Proposed strategies to  
control expenditures.  
Pharmacoeconomics. 17, 331-338.
6. Chang,L. and Heitkemper,M.M. (2002):  
Gender differences in irritable bowel syndrome.  
Gastroenterology 123, 1686-1701.



7. Chaudhary,N.A. and Truelove,S.C. (1962):  
The irritable bowel syndrome.  
Q.J.Med. 31, 307-322.
8. Cook,I.J., Van Eeden,A., and Collins,S.M. (1987):  
Patients with irritable bowel syndrome have greater pain tolerance than  
normal subjects.  
Gastroenterology 93, 727-733.
9. Drossman DA, Talley NJ, and Thompson WG (1999):  
Rome II. a multinational consensus document on functional  
gastrointestinal disorders.  
Gut 45(supp2), 1-81.
10. Drossman,D.A. (1999):  
The Rome criteria process: diagnosis and legitimization of irritable bowel  
syndrome  
Am.J.Gastroenterol. 94, 2803-2807.
11. Drossman,D.A. (2000): The functional gastrointestinal disorders and the  
Rome II process.  
In: Rome II: The Functional Gastrointestinal Disorders, edited by  
D.A.Drossman, (Eds.)  
McLean, VA: Degnon Associates,
12. Drossman,D.A., Li,Z., Leserman,J., Toomey,T.C., and Hu,Y.J. (1996):  
Health status by gastrointestinal diagnosis and abuse history  
Gastroenterology 110, 999-1007.

13. Drossman,D.A., McKee,D.C., Sandler,R.S., Mitchell,C.M., Cramer,E.M., Lowman,B.C., and Burger,A.L. (1988):  
Psychosocial factors in the irritable bowel syndrome. A multivariate study of patients and nonpatients with irritable bowel syndrome  
*Gastroenterology* 95, 701-708.
14. Drossman,D.A., Whitehead,W.E., and Camilleri,M. (1997):  
Irritable bowel syndrome: a technical review for practice guideline development  
*Gastroenterology* 112, 2120-2137.
15. Fillingim RB and Maixner W (1995):  
Gender differences in the responses to noxious stimuli.  
*Pain Forum* 4, 209-221.
16. Freeman ME (1994): The neuroendocrine control of the ovarian cycle of the rat.  
*In: Knobil E, et al, (Eds.): The Physiology of Reproduction. 2. Ed. pp. 129*  
*New York: Raven Press,*
17. Fullerton,S. (1998):  
Functional digestive disorders (FDD) in the year 2000--economic impact.  
*Eur.J.Surg. Suppl* 62-64.
18. Gebhart,G.F. (1995):  
Visceral nociception: consequences, modulation and the future.  
*Eur.J.Anaesthesiol.Suppl.* 10, 24-27.

19. Giamberardino MA, Berkley KJ, Iezzi S, deBigonlina P, and Vecchiet L (1995):  
Changes in skin and muscle sensitivity in dysmenorrheic vs. normal women as a function of body site and monthly cycle.  
Soc Neurosci Abstracts, 21:1638(Abstract)
20. Giamberardino,M.A., Berkley,K.J., Iezzi,S., de Bigontina,P., and Vecchiet,L. (1997):  
Pain threshold variations in somatic wall tissues as a function of menstrual cycle, segmental site and tissue depth in non-dysmenorrheic women, dysmenorrheic women and men  
Pain 71, 187-197.
21. Gill RC, Murphy PD, Hooper HR, Bowes KL, and Kingma YJ (1987):  
Effect of the menstrual cycle on gastric emptying.  
Digestion 36, 168-174.
22. Gschossmann,J.M., Holtmann,G., and Mayer,E.A. (2002):  
[Epidemiology and clinical phenomenology of visceral pain]  
Schmerz. 16, 447-451.
23. Heaton,K.W. (1994):  
Epidemiology of irritable bowel syndrome.  
Eur J Gastroenterol Hepatol 6, 465-469.
24. Heaton,K.W., O'Donnell,L.J.D., Braddon,F.E.M., Mountford,R.A., Hughes,A.O., and Cripps,P.J. (1992):  
Symptoms of irritable bowel syndrome in a British urban community: Consulters and nonconsulters.  
Gastroenterology 102, 1962-1967.

25. Heitkemper,M., Jarrett,M., Bond,E.F., and Chang,L. (2003):  
Impact of sex and gender on irritable bowel syndrome.  
Biol.Res.Nurs. 5, 56-65.
26. Heitkemper,M.M., Cain,K.C., Jarrett,M.E., Burr,R.L., Hertig,V., and  
Bond,E.F. (2003):  
Symptoms across the menstrual cycle in women with irritable bowel  
syndrome.  
Am.J.Gastroenterol. 98, 420-430.
27. Heitkemper,M.M. and Jarrett,M. (1992):  
Pattern of gastrointestinal and somatic symptoms across the menstrual  
cycle.  
Gastroenterology 102, 505-513.
28. Holdcroft,A. (2002):  
Sex differences and analgesics.  
Eur.J.Anaesthesiol. Suppl 26, 1-2.
29. Holdcroft,A., Sapsed-Byrne,S., Ma,D., Hammal,D., and Forsling,M.L.  
(2000):  
Sex and oestrous cycle differences in visceromotor responses and  
vasopressin release in response to colonic distension in male and female  
rats anaesthetized with halothane.  
Br.J.Anaesth. 85, 907-910.
30. Holtmann,G., Goebell,H., and Talley,N.J. (1994):  
Dyspepsia in consulters and non-consulters: prevalence, health-care  
seeking behaviour and risk factors.  
Eur.J.Gastroenterol.Hepatol. 6, 917-924.

31. Hotz,J., Enck,P., Goebell,H., Heymann-Monnikes,I., Holtmann,G., and Layer,P. (1999):  
[Consensus report: irritable bowel syndrome--definition, differential diagnosis, pathophysiology and therapeutic possibilities. Consensus of the German Society of Digestive and Metabolic Diseases]  
Z.Gastroenterol. 37, 685-700.
32. Houghton,L.A., Lea,R., Jackson,N., and Whorwell,P.J. (2002):  
The menstrual cycle affects rectal sensitivity in patients with irritable bowel syndrome but not healthy volunteers.  
Gut 50, 471-474.
33. Jackson NA, Houghton LA, and Whorwell PF (1997):  
The menstrual cycle affects visceral sensitivity in patients with IBS but not healthy volunteers.  
Gut 40, 52
34. Jackson,N.A., Houghton,L.A., Whorwell,P.J., and Curren,B. (1994):  
Does the menstrual cycle affect anorectal physiology?  
Dig.Dis.Sci 39, 2607-2611.
35. Jones,R. and Lydeard,S. (1992):  
Dyspepsia in the community: a follow-up study.  
Br.J.Clin Pract. 46, 95-97.
36. Jones,R. and Lydeard,S. (1992):  
Irritable bowel syndrome in the general population.  
BMJ. 304, 87-90.

37. Juergen M.Gschossmann, Birgit Adam, Tobias Liebrechts, Jan Best, Lars P Bechmann, Gero Hilken, Rainer Callies, Lydia Buenger, Guido Gerken, and Gerald Holtmann (2002):  
Influence of the Sexual Hormones on the Postinflammatory Sensory Function in Female Rats.  
Gastroenterology Suppl. 122 (4), W892
38. Kay,L., Jorgensen,T., and Jensen,K.H. (1994):  
The epidemiology of irritable bowel syndrome in a random population: Prevalence, incidence, natural history and risk factors.  
J Intern.Med 236, 23-30.
39. Kayser,V., Berkley,K.J., Keita,H., Gautron,M., and Guilbaud,G. (1996):  
Estrous and sex variations in vocalization thresholds to hindpaw and tail pressure stimulation in the rat.  
Brain Res. 742, 352-354.
40. Krag,E. (1985):  
Irritable bowel syndrome: current concepts and future trends.  
Scand.J Gastroenterol Suppl. 20, 107-115.
41. Krinke,G.J. (2000):  
The laboratory rat.  
San Diego, San Francisco, New York, Boston, London, Sydney, Tokyo.: Academic Press
42. Lee,K.T., Rhee,P.L., Kim,J., Koh,K.C., Paik,S.W., Rhee,J.C., and Kim,J.S. (1997):  
Assessment of autonomic tone over a 24-hour period in patients with irritable bowel syndrome.  
Gastroenterology, 112:A773(Abstract)

43. Lee,O.Y., Mayer,E.A., Schmulson,M., Chang,L., and Naliboff,B. (2001):  
Gender-related differences in IBS symptoms.  
Am.J.Gastroenterol. 96, 2184-2193.
44. Lembo,T., Naliboff,B., Munakata,J., Fullerton,S., Saba,L., Tung,S.,  
Schmulson,M., and Mayer,E.A. (1999):  
Symptoms and visceral perception in patients with pain-predominant  
irritable bowel syndrome.  
Am.J.Gastroenterol. 94, 1320-1326.
45. Levy,R.L., Jones,K.R., Whitehead,W.E., Feld,S.I., Talley,N.J., and  
Corey,L.A. (2001):  
Irritable bowel syndrome in twins: heredity and social learning both  
contribute to etiology.  
Gastroenterology 121, 799-804.
46. Martinez-Gomez,M., Cruz,Y., Salas,M., Hudson,R., and Pacheco,P.  
(1994):  
Assessing pain threshold in the rat: changes with estrus and time of day.  
Physiol Behav 55, 651-657.
47. Mayer,E.A. (1999):  
Emerging disease model for functional gastrointestinal disorders.  
Am.J.Med. 107, 12S-19S.
48. Mayer,E.A., Munakata,J., Mertz,H., Lembo,T., and Bernstein,C.N. (1995):  
Visceral hyperalgesia and the irritable bowel syndrome.  
In: Gebhart, (Ed.): Visceral Pain.  
Seattle: IASP Press,

49. Mayer,E.A., Naliboff,B., Lee,O., Munakata,J., and Chang,L. (1999):  
Review article: gender-related differences in functional gastrointestinal disorders.  
*Aliment.Pharmacol.Ther.* 13 Suppl 2, 65-69.
50. McKendrick,M.W. and Read,N.W. (1994):  
Irritable bowel syndrome - Post salmonella infection.  
*J.Infect.* 1-3.
51. Mogil,J.S., Sternberg,W.F., Kest,B., Marek,P., and Liebeskind,J.C. (1993):  
Sex differences in the antagonism of swim stress-induced analgesia:  
effects of gonadectomy and estrogen replacement.  
*Pain* 53, 17-25.
52. Morris-Yates,A., Talley,N.J., Boyce,P.M., Nandurkar,S., and Andrews,G.  
(1998):  
Evidence of a genetic contribution to functional bowel disorder.  
*Am.J.Gastroenterol.* 93, 1311-1317.
53. Muller-Lissner,S.A., Fumagalli,I., Bardhan,K.D., Pace,F., Pecher,E.,  
Nault,B., and Ruegg,P. (2001):  
Tegaserod, a 5-HT(4) receptor partial agonist, relieves symptoms in  
irritable bowel syndrome patients with abdominal pain, bloating and  
constipation.  
*Aliment.Pharmacol.Ther.* 15, 1655-1666.
54. Naliboff BD, Heitkemper MM, Chang L, and et al. (2000): Sex and gender  
in irritable bowel syndrome.  
In: Fillingim RB (Ed.): Sex, gender and pain.  
Seattle: IASP Press,



55. Neal,K.R., Hebden,J., and Spiller,R. (1997):  
Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factors for development of the irritable bowel syndrome: postal survey of patients.  
Br.Med J 314, 779-782.
56. Ness,T.J. and Gebhart,G.F. (1988):  
Colorectal distension as a noxious visceral stimulus: physiologic and pharmacologic characterization of pseudodffective reflexes in the rat.  
Brain Res. 450, 153-169.
57. Ringel,Y., Sperber,A.D., and Drossman,D.A. (2001):  
Irritable bowel syndrome  
Annu.Rev.Med. 52, 319-338.
58. Ritchie,J. (1973):  
Pain from distension of the pelvic colon by inflating a balloon in the irritable bowel syndrom.  
Gut 14, 125-132.
59. Schmulson,M.W. and Chang,L. (1999):  
Diagnostic approach to the patient with irritable bowel syndrome.  
Am.J.Med. 107, 20S-26S.
60. Snape,W.J., Carlson,G.M., and Cohen,S. (1976):  
Colonic myoelectirc activity in the irritable bowel syndrome.  
Gastroenterology 70, 326-330.
61. Stewart,G.T. (1950):  
Post-enteric colitis.  
Br Med J 250, 405-409.

62. Talley,N.J., Boyce,P.M., and Jones,M. (1997):  
Predictors of health care seeking for irritable bowel syndrome: a  
population based study.  
Gut 41, 394-398.
63. Talley,N.J., Fett,S.L., Zinsmeister,A.R., and Melton,L.J., III (1994):  
Gastrointestinal tract symptoms and self-reported abuse: a population-  
based study.  
Gastroenterology 107, 1040-1049.
64. Talley,N.J., Gabriel,S.E., Harmsen,W.S., Zinsmeister,A.R., and  
Evans,R.W. (1995):  
Medical costs in community subjects with irritable bowel syndrome.  
Gastroenterology 109, 1736-1741.
65. Talley,N.J., Zinsmeister,A.R., and Melton,L.J., III (1995):  
Irritable bowel syndrome in a community: Symptom subgroups, risk  
factors, and health care utilization.  
Am.J.Epidemiol. 142, 76-83.
66. Talley,N.J., Zinsmeister,A.R., Schleck,C.D., and Melton,L.J.I. (1992):  
Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population-based study.  
Gastroenterology 102, 1259-1268.
67. Talley,N.J., Zinsmeister,A.R., Van Dyke,C., and Melton,L.J.I.I.I. (1991):  
Epidemiology of colonic symptoms and the irritable bowel syndrome.  
Gastroenterology 101, 927-934.

68. Taub,E., Cuevas,J.L., Cook III,E.W., Crowell,M., and Whitehead,W.E. (1995):  
Irritable bowel syndrome defined by factor analysis. Gender and race comparisons.  
Dig.Dis.Sci. 40, 2647-2655.
69. Triadafilopoulos,G., Finlayson,M., and Grellet,C. (1998):  
Bowel dysfunction in postmenopausal women.  
Women Health. 27(4), 55-66.
70. Triadafilopoulos,G., Simms,R.W., and Goldenberg,D.L. (1991):  
Bowel dysfunction in fibromyalgia syndrome.  
Dig.Dis.Sci. 36, 59-64.
71. Turner CD and Bagnara JT (1971):  
General endocrinology.  
Philadelphia.: Saunders
72. van den Gulden and et al. (1975):  
Zelltypen in Vaginalabstrichen aus vier Stadien des Brunstzyklus der Ratte.  
Versuchstiere und Versuchstiertechnik 322-323.
73. Veale,D., Kavanagh,G., Fielding,J.F., and Fitzgerald,O. (1991):  
Primary fibromyalgia and the irritable bowel syndrome: Different expressions of a common pathogenetic process.  
Br.J Rheumatol. 30, 220-222.
74. Wald A, Van Thiel DH, Hoechstetter L, Gavalier JS, Egler KM, Verm R, and et al. (1981):  
Gastrointestinal transit: the effect of the menstrual cycle.  
Gastroenterology 80, 1497-1500.

75. Weitzel,K.W., Strickland,J.M., Smith,K.M., and Goode,J.V. (2001):  
Gender-specific issues in the treatment of migraine.  
J.Gend.Specif.Med. 4, 64-74.
76. Whitehead,W.E., Cheskin,L.J., Heller,B.R., Robinson,J.C., Crowell,M.D.,  
Benjamin,C., and Schuster,M.M. (1990):  
Evidence for exacerbation of irritable bowel syndrome during menses.  
Gastroenterology 98, 1485-1489.
77. Wienbeck,M. (1985):  
Functional diseases of the digestive tract (review article).  
Munch.Med.Wochenschr. 127, 83-88.

## 6. Verzeichnis der Abbildungen

<b>Tabelle 1:</b>	ROM II Kriterien nach Thompson <i>et al.</i> 1999 (9;11).....	9
<b>Abbildung 1:</b>	Serumhormonspiegel im Brunstzyklus der Ratte (2).....	12
<b>Abbildung 2:</b>	Schematische Darstellung des Versuchsablaufes.....	15
<b>Abbildung 3:</b>	Darstellung des Distensionsprotokolls.....	17
<b>Abbildung 4:</b>	Zelltypen in Vaginalabstrichen aus vier Stadien des Brunstzyklus der Ratte nach van den Gulden <i>et al.</i> , Versuchstiere und Versuchstiertechnik, 1975 (72).....	19
<b>Abbildung 5:</b>	Exemplarische Darstellung einer „Ramp“ Distension mit der dazugehörigen EMG Ableitung. Aufsteigende tonische Distensionen mit Drücken von 10 bis 80 mmHg.....	21
<b>Abbildung 6:</b>	Exemplarische Darstellung einer „Random“ Distension mit der dazugehörigen EMG Ableitung. Zufällig aufeinander folgende tonische Distensionen mit Drücken zwischen 10 und 80 mmHg.....	22
<b>Abbildung 7:</b>	Graphische Darstellung der Korrelation zwischen Druck und Amplitude der EMG Ableitung in den Vorexperimenten.....	22
<b>Abbildung 8:</b>	Vaginalepithelzytologie eines Tieres im Metöstrus gefärbt nach Papanicolaou und graphische Darstellung der Serumhormonspiegel von Östrogen und Progesteron der Tiere, die in dieser Zyklusphase getötet wurden. Zytologisch zeigen sich verhornte und kernhaltige Epithelzellen sowie	

Leukozyten. Im Serum sind die Hormonspiegel von Östrogen und Progesteron annähernd auf gleich niedrigem Niveau.....23

**Abbildung 9:** Vaginalepithelzytologie eines Tieres im Diöstrus und Serumhormonspiegel der Tiere, die in dieser Zyklusphase getötet wurden (früher und später Diöstrus). Zytologisch zeigen sich wenige Leukozyten, viel Schleim und wenige verhornte Zellen. Im Serum steigt zu Beginn des ca. dreitägigen Diöstrus zunächst der Progesteronspiegel stark an, um gegen Ende dieser Zyklusphase wieder auf den Ausgangswert zurückzufallen, während der Östrogenspiegel erst gegen Ende des Diöstrus ansteigt.....24

**Abbildung 10:** Vaginalepithelzytologie eines Tieres im Proöstrus gefärbt nach Papanicolaou und graphische Darstellung der Serumhormonspiegel von Östrogen und Progesteron der Tiere, die in der Zyklusphase des frühen Proöstrus getötet wurden. Zytologisch zeigen sich Leukozyten, kernhaltige und verhornte Zellen bei im späten Proöstrus wieder ansteigendem Progesteronspiegel und im Vergleich zum Metöstrus leicht erhöhtem Östrogenspiegel.....25

**Abbildung 11:** Vaginalepithelzytologie eines Tieres im Östrus gefärbt nach Papanicolaou und graphische Darstellung der Serumhormonspiegel von Östrogen und Progesteron. Zytologisch imponieren verhornte Epithelzellen (Schollen) und Schleim. Beide Hormonspiegel sind im Vergleich zum Metöstrus auf niedrigem Niveau.....26

**Abbildung 12:** Serumhormonspiegel der in der jeweiligen Zyklusphase getöteten Tiere.....27

<b>Abbildung 13:</b>	Exemplarische Darstellung der Messdaten einer kolorektalen Distension in der Zyklusphase „Metöstrus“ .....	29
<b>Abbildung 14:</b>	Exemplarische Darstellung der Messdaten einer kolorektalen Distension während des späten Proöstrus einer weiblichen Lewis Ratte.....	30
<b>Abbildung 15:</b>	Exemplarische Darstellung der Messergebnisse einer kolorektalen Distension einer weiblichen Lewis Ratte in der Zyklusphase „später Diöstrus“ .....	31
<b>Abbildung 16:</b>	Darstellung der EMG Aktivität abhängig von der jeweiligen Zyklusphase.....	32

## 8. Danksagung

Der Dank für die hier vorliegende Schrift gilt meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. med. G. Holtmann, der diese Arbeit initiiert und stets konstruktiv begleitet hat. Seinem Engagement ist zu Verdanken, dass sich an die eigentliche Promotionsarbeit weitere Studien anschlossen und mein Interesse für eine wissenschaftliche Arbeit geweckt wurde.

Herrn Prof. Dr. med. G. Gerken bin ich zu Dank verpflichtet für die Unterstützung, die er der Arbeitsgruppe während der Durchführung der experimentellen Untersuchungen gewährte.

Die Begeisterung mich mit aktueller wissenschaftlicher Literatur auf dem Gebiet der Neurogastroenterologie kritisch auseinander zu setzen verdanke ich vor Allem Frau Dr. med. B. Adam und Herrn Dr. med. T. Liebregts, denen ich auch für die umfassende Einarbeitung in die Grundlagen tierexperimentellen Arbeitens zu Dank verpflichtet bin.

Herrn PD Dr. rer. nat. G. Hilken danke ich für die freundliche Unterstützung und die tatkräftige Mitarbeit bei der Befundung der Vaginalepithelzytologie, sowie Herrn Dr. med. R. Callies und seinen Mitarbeitern für die Bestimmung der Serumhormonspiegel.

Besonderer Dank gilt aber meinen Eltern, die an meinem Werdegang durch unzählige Anregungen wesentlich beteiligt sind. Für die konstruktiv-kritischen Anmerkungen bei der Abfassung der Schrift bedanke ich mich bei meiner Familie, sowie bei Tanja Achtelik und Kalina Popkirova .



## 9. Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name:	Lars Peter Bechmann
Wohnort:	Essen
Geburtsdatum/-ort:	22.September 1977 in Hagen
Familienstand:	ledig

### Schul Ausbildung

1984-1988	Evangelische Grundschule Wetter
1988-1997	Geschwister-Scholl-Gymnasium Wetter
1997	Abitur

### Studium

1997-2004	Studium der Humanmedizin an der Universität Duisburg-Essen
März 2000	Ärztliche Vorprüfung
März 2001	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
August 2003	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
Dezember 2004	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

### Famulaturen

August - September 2000	Abteilung für Allgemeinchirurgie, Prof. Dr. med. F. Beersiek, Ev. Krankenhaus Lutherhaus, Essen
Februar - April 2002	Klinik für Innere Medizin, Universitätsklinikum Essen
August - September 2002	Department of Gastroenterology and Hepatology,

St. Marys Hospital (Mayo Clinic),  
Rochester, Minnesota, USA

### **Promotionsarbeit**

Titel: „Gibt es zyklusabhängige  
Schwankungen der viszeralen  
Nozizeption? Tierexperimentelle  
Untersuchungen“ in der Klinik für  
Gastroenterologie und Hepatologie,  
Universitätsklinikum Essen

### **Praktisches Jahr**

Oktober 2003 - Februar 2004

Klinik für Anästhesiologie und  
Intensivmedizin,  
Prof. Dr. med. J. Peters,  
Universitätsklinikum Essen

Februar 2004 – April 2004

Klinik für Thorax- und  
Kardiovaskuläre Chirurgie,  
Prof. Dr. med. H. Jacob,  
Universitätsklinikum Essen

April 2004 – Mai 2004

Klinik für Allgemein- und  
Transplantationschirurgie  
Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. C.E.  
Broelsch  
Universitätsklinikum Essen

Mai 2004 – September 2004

Department of Gastroenterology,  
Hepatology and General Medicine  
Prof. J. Dent/ Prof. G. Holtmann  
Royal Adelaide Hospital  
University of Adelaide, Australien

### **Spezielle Qualifikationen**

Sommersemester 2000	Einführungskurs „Fachgerechter Umgang mit den kleinen Labortieren Maus, Ratte, Meerschweinchen und Kaninchen“ im Zentralen Tierlaboratorium, Universitätsklinikum Essen
Wintersemester 2000/2001	Teilnahme an der Vorlesung „Grundlagen tierexperimentellen Arbeitens“ im Zentralen Tierlaboratorium, Universitätsklinikum Essen
März 2003	USMLE STEP 1 Examen

### **Berufliche Tätigkeit**

Juni 2002 – Juni 2004	Studentische Hilfskraft in der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinikum Essen
Seit Dezember 2004	Assistenzarzt in der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinikum Essen

### **Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gruppierungen**

Seit 2002	aktives Mitglied der „Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e.V.“
-----------	---